

BEITRÄGE ZUR α -CARBINOLAMIN-CHEMIE
DES 6-AZABICYCLO(3.2.1)OCTAN-SYSTEMS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.

vorgelegt von
Herbert Möller
aus Walsrode

1977

1978

BEITRÄGE ZUR α -CARBINOLAMIN-CHEMIE
DES 6-AZABICYCLO(3.2.1)OCTAN-SYSTEMS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.



vorgelegt von
Herbert Möller
aus Walsrode

1977

Dekan: Professor Dr.C.Ruechardt
Leiter der Arbeit: Professor Dr.W.Schneider
Referent: Professor Dr.W.Schneider
Korreferent: Priv.Doiz.Dr.W.Hänsel

Bekanntgabe des Prüfungsergebnisses:

11 9. Jan. 1978



Meinem verehrten Lehrer,
Herrn Professor Dr. Woldemar Schneider,
danke ich sehr herzlich für die Aufnahme in seinen Arbeitskreis, für die wertvollen Anregungen und für die stets großzügige Hilfe bei der Durchführung dieser Arbeit.

Meinen herzlichen Dank sage ich allen
Freunden und Kollegen, die zu dieser
Arbeit durch Ratschläge und Diskussio-
nen beigetragen haben.

Ferner gilt mein Dank Frau K.Trescher
für die Durchführung der Photoarbeiten
sowie Fräulein J.Runge für ihre
Bemühungen bei der Niederschrift des
Manuskripts dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt auch den
Herren A.Artemann[†], V.Brecht und
H.Pfeiffer für die sorgfältige Aus-
führung der IR-Spektren und Elementar-
analysen.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550803_0006

INHALTSVERZEICHNIS

1.	EINLEITUNG	1
2.	PROBLEMSTELLUNG	9
3.	ALLGEMEINER TEIL	10
3.1	Synthese des 6-Azabicyclo(3.2.1)octan-7-on (3)	10
3.2	Umsetzung von <u>14</u> und <u>15</u> mit lithiumorganischen Reagenzien	20
3.2.1	Überblick	20
3.2.2	Darstellung der N-alkylierten Lactame <u>14</u> und <u>15</u>	25
3.2.3	Umsetzung des Lactams <u>15</u> mit Methyllithium zu <u>16</u>	26
3.2.4	Die quantitative Bestimmung des Gleichge- wichts <u>16</u>	34
3.2.5	Allgemeines zur Umsetzung der Lactame <u>14</u> und <u>15</u> mit lithiumorganischen Verbindungen	42
3.2.6	Umsetzung des Lactams <u>15</u> mit Isopropyllithium zu <u>17</u>	43
3.2.7	Umsetzung des Lactams <u>15</u> mit n-Butyllithium zu <u>18</u>	46
3.2.8	Umsetzung des Lactams <u>15</u> mit Benzyllithium zu <u>22</u>	50
3.2.9	Umsetzung des Lactams <u>15</u> mit tert. Butyllithium zu <u>23</u>	54
3.2.10	Umsetzung des Lactams <u>15</u> mit Phenyllithium zu <u>24</u>	56

3.2.11	Umsetzung des Lactams <u>14</u> mit Methyllithium zu <u>25</u>	57
3.2.12	Umsetzung des Lactams <u>14</u> mit Benzylolithium zu <u>26</u>	61
3.2.13	Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse	64
4.	VERSUCHE ZUR DARSTELLUNG 3-SUBSTITUIERTER VER- BINDUNGEN DES 6-AZABICYCLO(3.2.1)OCTANS	66
4.1	Cyclisierungsversuche ausgehend von 5-Nitro- isophthalsäure (<u>27</u>) durch katalytische Hy- drierungen	66
4.1.1	Zusammenfassung und Diskussion der Hydrier- versuche mit <u>27</u>	78
4.2	Reaktionen des 6-Azabicyclo(3.2.1)octan-3-on (<u>33</u>)	80
4.2.1	Versuch zur Darstellung des Aminoketons <u>34</u> ...	80
4.2.2	Versuch zur Darstellung des Aminoketons <u>33</u> ...	83
4.2.3	Versuch zur Darstellung des Aminoalkohols <u>47</u> bzw. <u>48</u>	87
4.2.4	Versuch zur Darstellung des Oxims <u>49</u>	88
4.2.5	Versuch zur Umsetzung des Aminoketons <u>33</u> nach Knoevenagel zu <u>50</u> bzw. <u>51</u>	89
4.2.6	Versuche zur Umsetzung des Aminoketons <u>33</u> nach Wittig zu <u>52</u>	91
4.2.7	Versuch zur Umsetzung des Aminoketons <u>33</u> mit Tosylmethylisocyanid zu <u>53</u>	94

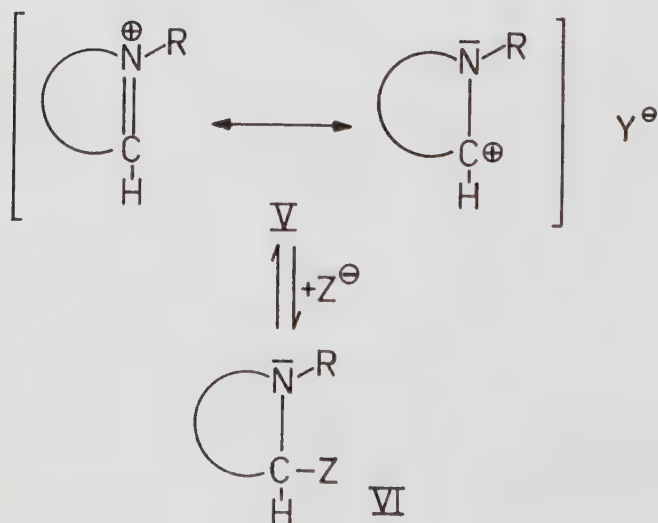
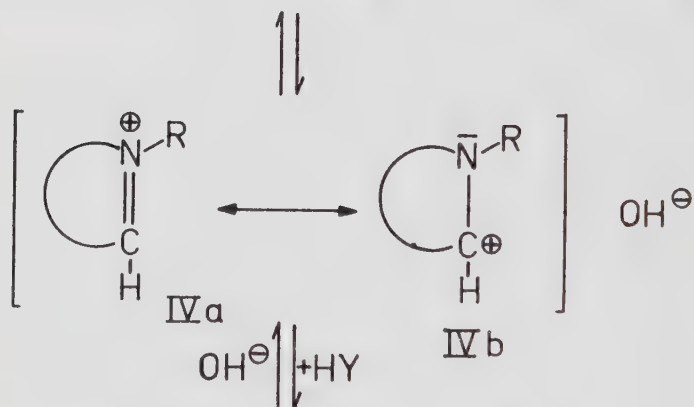
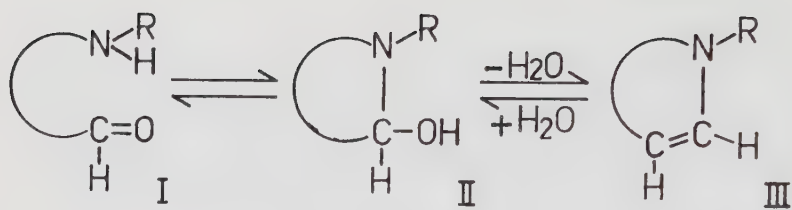
4.2.8	Modellbetrachtung zum 6-Azabicyclo(3.2.1)octan-3-on-System	95
4.2.9	Versuch zur Umsetzung des Aminoketons <u>33</u> nach Reformatsky	98
4.2.10	Versuch zur Umsetzung des Aminoketons <u>33</u> mit Grignard-Reagenz zu <u>54</u>	100
4.3	Umsetzungen mit lithiumorganischen Verbindungen	101
4.3.1	Umsetzungen des Aminoketons <u>33</u> mit Methyllithium zu <u>55</u>	101
4.3.2	Umsetzung des Aminoketons <u>33</u> mit Lithiumäthylacetat zu <u>56</u>	104
4.3.3	Umsetzung des Aminoketons <u>33</u> mit Oxazolinlithium zu <u>57</u>	108
4.3.4	Hydrolyse des Oxazolins <u>57</u> zu <u>58</u>	113
4.3.5	Umsetzung des Aminoketons <u>33</u> mit Hilfe von Naphthalinlithium zu <u>58</u>	116
4.3.6	Versuche zur Darstellung des α,β -ungesättigten Aminoesters <u>60</u>	119
4.3.7	Versuch der Hydrierung der α,β -ungesättigten Ester <u>60-62</u> zu <u>63</u>	125
4.3.8	Versuch zur Darstellung des tricyclischen α -Carbinolamins <u>65</u>	128
5.	ZUSAMMENFASSUNG	134
6.	EXPERIMENTELLER TEIL	138
6.1	Allgemeine Hinweise	138
6.2	Beschreibung der Versuche	139

1. EINLEITUNG

α -Carbinolamine sind Verbindungen, die an einem Kohlenstoffatom sowohl eine Hydroxy- als auch eine Aminogruppe tragen. Sie können sich durch Addition eines primären oder sekundären Amins an eine Carbonylfunktion bilden (nachstehend für cyclische Verbindungen formuliert).

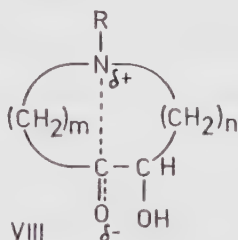
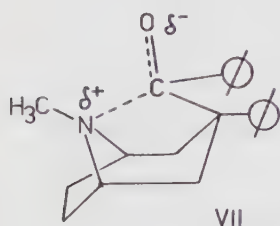
Die Aminocarbonylverbindung I steht in einem prototropen Gleichgewicht mit dem α -Carbinolamin II. Falls in β -Stellung zur Hydroxylgruppe ein Wasserstoffatom vorhanden ist, reagiert II unter Wasserabspaltung zum Enamin III. Entsprechend seiner Basizität geht das α -Carbinolamin II in die dissoziierte Form IV über, was zu dem Begriff "Pseudobase" geführt hat. Das resonanzstabilisierte Carbimoniumion IVa/b ist für Umsetzungen mit einer großen Zahl nucleophiler Verbindungen (Z^-) befähigt.

Im allgemeinen sind α -Carbinolamine recht instabile Substanzen, die sich entweder durch Wasserabspaltung zum Imin bzw. Enamin stabilisieren oder in Amin und Carbonylverbindung zerfallen (siehe Reaktionsschema). Stabile Verbindungen mit Carbinolaminstruktur sind bisher nur dort bekannt, wo durch Konstitutionseigentümlichkeiten des Moleküls die Stabilität aufrechterhalten wird. Die Beständigkeit von Carbinolaminfunktionen läßt sich z.B. dadurch erhöhen, daß die beiden funktionellen Gruppen, aus denen sie sich bildet, Glieder eines Moleküls sind.



Das Problem des Carbinolamins hängt somit mit dem allgemeinen Problem intramolekularer Reaktionen zweier funktioneller Gruppen zusammen. Man kann z.B. die relative Starrheit eines cyclischen bzw. bicyclischen Systems ausnutzen, um innermolekulare Wechselwirkungen bzw. Reaktionen zu begünstigen. Hier wirkt sich die Verringerung der Aktivierungsentropie besonders günstig aus. Beispiele hierfür finden sich bei den Untersuchungen zur Carbinolamin-Chemie von W. SCHNEIDER und Mitarbeitern¹⁾.

Während sich die Arbeitsgruppe SCHNEIDER unter anderem mit innermolekularen Wechselwirkungen in vorwiegend 6-gliedrigen Ringen beschäftigte, geschah dies für mittlere Ringe durch LEONHARD und Mitarbeiter²⁾.



R = Alkyl
m = 3, 4
n = 2, 3

1) Eine Auflistung findet sich in:

D. THON, Dissertation Univ. Freiburg 1975

2) N. J. LEONHARD, J. A. ADAMCIK, C. DJERASSI und O. HALPERN, J. Amer. Chem. Soc. 80, 4858 (1958), und dort zitierte Literatur

Anstoß hierzu gaben Beobachtungen über Verschiebungen von Carbonylabsorptionen nach tieferer Frequenz in den IR-Spektren infolge von Carbonyl-Amin-Wechselwirkungen.

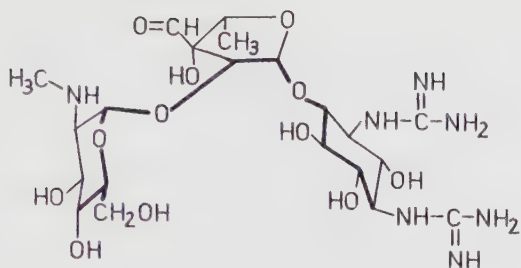
Als Beispiel für solche Wechselwirkungen gaben BELL und ARCHER ³⁾ beim 3-Phenyl-3 β -tropanyl-phenylketon VII eine Absorptionsfrequenz von 1661 cm⁻¹ und LEONHARD ⁴⁾ für cyclische Aminoacyloine VIII Absorptionsfrequenzen zwischen 1666 und 1683 cm⁻¹ an.

Nach COPE und Mitarbeitern ⁵⁾ deuten transannulare Wechselwirkungen auf eine Orbitalüberlappung im Grundzustand oder im elektronen-angeregten Zustand hin. Sie können als chemische Umwandlungen aufgefaßt werden, die die Ausbildung einer echten Bindung zwischen sich gegenüberstehenden Atomen eines Ringes mit sich bringen. Ursache für elektronische Wechselwirkungen und chemische Reaktionen ist der "Näherungseffekt", der zustandekommt, weil ein Atom sich in einem angeregten Zustand befindet, allein durch die Raumnähe einer gegenüberliegenden funktionellen Gruppe innerhalb eines Ringes. Sind aber bestimmte sterische Voraussetzungen im Molekül gegeben, so kann es über lose Wechselwirkungen hinaus zur Ausbildung einer stabilen Bindung führen. Als Beispiel hierfür sei das Streptomycin (IX) angeführt, wo die

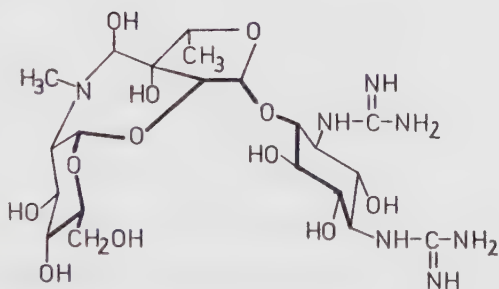
3) M.R.BELL und S.ARCHER, J.Amer.Chem.Soc. 82, 151 (1960)

4) N.J.LEONHARD, R.C.FOX, M.OKI und S.CHIAVARELLI, J.Amer.Chem.Soc. 76, 630 (1954)

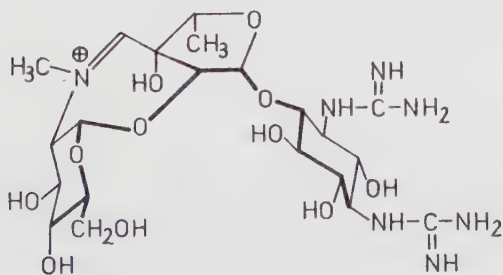
5) A.C.COPE, M.M.MARTIN und M.A.McKERVEY, Quart.Rev. 20, 119 (1966)



Aldehyd-Form



α -Carbinolamin-Form

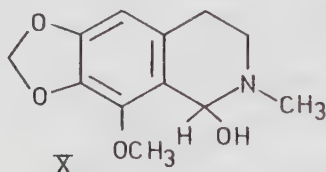


Imonium-Salzform

Aldehydgruppe nicht frei vorliegt, sondern sich eine α -Carbinolamin-Struktur durch intramolekulare Wechselwirkung der Aminogruppe des L-Hexosamins und der Aldehydgruppe der L-Streptose ausbildet ⁶⁾.

Da in β -Stellung kein Wasserstoffatom vorhanden ist, kann das α -Carbinolamin kein Enamin bilden.

Der gleiche Grund liegt beim Cotarnin ⁷⁾ (X) vor. Auch hier ist die Bildung eines Enamins ausgeschlossen. Als zusätzlich stabilisierend gilt der ankondensierte Aromat, dessen



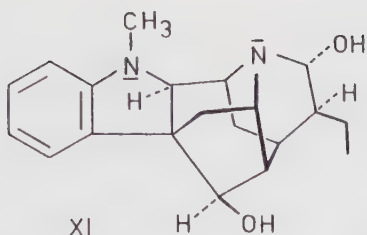
Einfluß RIECHE et al. ⁸⁾ mit dem Elektronendruck, den er auf die funktionelle Gruppe ausübt, erklären.

Als Beispiel für ein stabiles, überbrücktes, heterocyclisches α -Carbinolamin sei das Ajmalin (XI) aufgeführt.

6) J. ARONSON, W. L. MEYER und T. D. BROCK, Nature (London) 202, 555 (1964)

7) W. SCHNEIDER und B. MÜLLER, Liebigs Ann. Chem. 615, 34 (1958)

8) A. RIECHE, E. SCHMITZ und P. DIETRICH, Chem. Ber. 92, 2239 (1959)

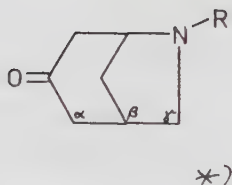
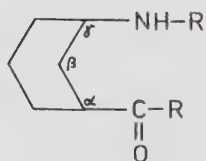


Zur Darstellung von Carbinolaminen sind nicht nur intramolekulare Reaktionen von Amino- und Ketogruppen möglich, sondern unter anderem auch die reduktive Alkylierung von Lactamen ⁹⁾. HOYER ¹⁰⁾ hat reduktive Alkylierungen an Lactamen des 6-Azabicyclo(3.2.1)octan-Systems durchgeführt, jedoch nur die ringoffenen Aminocyclohexylketone isoliert. Bei diesen wurden auf spektroskopischem Weg Carbonyl-Amin-Wechselwirkungen wahrscheinlich gemacht.

Im Zusammenhang mit diesem System erscheint das 6-Azabicyclo(3.2.1)octan-3-on von gewissem Interesse.

9) R. LUKES, Collect. Czechoslov. Chem. Commun. 2, 531 (1930)

10) J. HOYER, Dissertation Univ. Freiburg 1969



Beide Systeme stellen γ -Aminoketone dar. Die relative Lage von Amino- und Ketofunktion wird aber entscheidend beeinflusst durch den Einbau in unterschiedliche Brücken-Ringsysteme. Dadurch ergeben sich für beide Moleküle unterschiedliche Reaktionsmöglichkeiten.

$\ast)$ Das 6-Azabicyclo(3.2.1)octan-3-on kann auch als β -Aminoketon aufgefaßt werden; die Bezeichnung γ -Aminoketon soll hier jedoch nur eine gewisse Ähnlichkeit beider Systeme aufzeigen.

2. PROBLEMSTELLUNG

Verschiedene Arbeitsgruppen ¹¹⁾ haben am Isochinuclidin-System durch reduktive Alkylierungen Enamine erhalten. Wie schon erwähnt, hat HOYER ¹⁰⁾ das N-substituierte 6-Azabicyclo(3.2.1)octan-7-on mit lithiumorganischen Verbindungen umgesetzt, jedoch nur Aminoketone isolieren können.

Aufgabe dieser Arbeit sollte es sein, systematische Umsetzungen am 6-Azabicyclo(3.2.1)octan-7-on-System durchzuführen. Mit Hilfe spektroskopischer Untersuchungen sollte der Versuch unternommen werden zu entscheiden, ob sich tatsächlich keine Enamine bilden oder ob eine Carbonyl-Amin-Wechselwirkung festzustellen ist. Weiterhin galt es, die Basen elementaranalytisch zu untersuchen und ihre Salze mit verschiedenen Säuren darzustellen.

Schließlich sollte das 6-Azabicyclo(3.2.1)octan-3-on im Hinblick auf eventuelle Carbonyl-Amin-Wechselwirkungen untersucht werden. Weiterhin sollten in 3-Stellung solche Substituenten eingeführt werden, die eine Brückenbildung zum Stickstoff ermöglichen.

11 a) G.N.WALKER und D.ALKALAY, J.Org.Chem. 32, 2213 (1967)

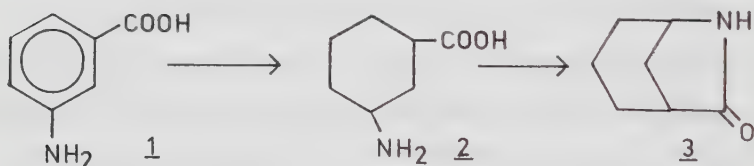
b) D.THON und W.SCHNEIDER, Chem.Ber. 109, 2743 (1976)

c) D.THON und W.SCHNEIDER, Liebigs Ann.Chem. 1976, 2094

3. ALLGEMEINER TEIL

3.1. Synthese des 6-Azabicyclo(3.2.1)octan-7-on (3)

Der Syntheseweg der Titelverbindung 3 ist von verschiedenen Arbeitsgruppen ¹²⁻¹⁶⁾ beschrieben worden.



3-Aminobenzoesäure (1) wird in wässriger Suspension mit einem Ruthenium-Katalysator (10 % auf Aktivkohle) im Autoklaven zu einem Gemisch aus cis- und trans-3-Aminocyclohexancarbonsäure 2 hydriert. Dieses Isomerengemisch cyclisiert beim Erhitzen unter Wasseraustritt zu 3. Dabei konnte HOYER ¹²⁾ plausibel machen, daß sowohl cis-2 als auch trans-2 beim Erhitzen cyclisieren, da die trans-Form sich leicht in die cis-Form umwandeln lassen sollte.

12) W.SCHNEIDER und J.HOYER, Arch.Pharmaz. 304, 637 (1971)

13) F.R.HEWGILL und P.R.JEfferies, J.Chem.Soc. (London) 1955, 2767

14) P.G.GASSMAN und B.L.FOX, J.Org.Chem. 32, 3679 (1967)

15) W.J.GENSLER, C.D.GATSONIS und Q.A.AHMED, J.Org.Chem. 33, 2968 (1968)

16) H.NAJER, R.GIUDICELLI und J.SETTE, Bull.Soc.Chim.France 1962, 1593

Obwohl der oben genannte Syntheseweg schon häufig beschrieben wurde, sprachen in diesem Fall mehrere Gründe für die Wahl eines anderen Synthesewegs. Das darzustellende Lactam 3 sollte von großer Reinheit sein. Das war nach oben genannter Synthese nicht oder nur durch häufiges Umkristallisieren in großen Lösungsmittelmengen zu erreichen. HOYER ¹²⁾ spricht auch von einem wechselnden Isomerenanteil von 2 je nach angewendetem Druck oder Temperatur bei der Hydrierung. In der Literatur ¹²⁻¹⁶⁾ werden sehr schwankende Angaben über die Ausbeute von 3 gemacht, was unter Umständen die letzte Aussage bestätigen würde.

Schon sehr früh ¹⁷⁾ wurde beobachtet, daß beim Hydrieren aromatischer Nitrogruppen Desaminierung vermehrt dann auftrat, wenn nicht im salzsauren Medium gearbeitet wurde und keine niederen Temperaturen eingehalten wurden.

Nach oben Gesagtem bestand die Möglichkeit, das Lactam 3 aus 3,5-Dinitrobenzoesäure bzw. deren Ester durch Hydrierung unter geeigneten Bedingungen darzustellen.

Die Versuche wurden unter milden Bedingungen begonnen. Als nach ca. einer Woche etwas mehr als die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen war, wurde der Versuch abgebrochen und der Rückstand nach Aufarbeitung destilliert. Von der basisch reagierenden Flüssigkeit wurde das Hydrochlorid

17) A.SKITA und W.BEHRENDT, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 52, 1519
(1919)

hergestellt, das sich als Salz des 3-Aminocyclohexancarbonsäureäthylesters (5) ¹⁸⁾ herausstellte. Es war also - allerdings in einer Ausbeute von 10 % - Desaminierung eingetreten, jedoch nicht die erwünschte Cyclisierung.

Um sicher gehen zu können, daß die langsame Hydrierung nicht auf eine Katalysator-Vergiftung durch die entstehende Base zurückzuführen war ^{19,20)}, wurde der Versuch mit Eisessig als Lösungsmittel wiederholt. Nach der Aufarbeitung fand sich ein nicht zu trennendes Gemisch mehrerer Substanzen, das nach ¹H-NMR- und IR-Daten hauptsächlich aus N-Acetylderivaten verschiedener Hydrierungsprodukte bestand. Um eine Acetylierung als Nebenprodukt zu umgehen, wurde in konz. Salzsäure gearbeitet. Das Ergebnis war aber nur eine Reduktion beider Nitrogruppen zu Aminogruppen zu 6, nicht aber Kernhydrierung.

Ziel war es aber, eine möglichst vollständige Kernhydrierung mit eventuell gleichzeitiger Cyclisierung zu 3 zu erreichen. Deshalb wurden Versuche mit Ru/C als Katalysator und bei höherem Druck und Temperatur durchgeführt.

In Tabelle I sind die Ergebnisse zusammengefaßt (S.14 u.15).

18) J.S.J.SERGIERSKAYA und K.V.LERSHINA, Zhur.Obshechi Khim 28, 1839 (1958)

19) F.ZYMALKOWSKI: Katalytische Hydrierungen, S.34ff., F.Enke-Verlag, Stuttgart 1965

20) M.FREIFELDER: Practical Catalytic Hydrogenation, S.39f., Wiley-Interscience, New York, London, Sidney und Toronto, 1971

Man ersieht daraus z.B., daß selbst bei 110 at und 80°C nur in 10 % Ausbeute unter Desaminierung 5, aber zu 50 % die Diaminoverbindung 6 ²¹⁾ entsteht. Unterwirft man 6 dann als Hydrochlorid in Wasser der Druckhydrierung, so findet fast quantitativ Kernhydrierung, jedoch keine Desaminierung oder Cyclisierung statt. Selbst bei einem Druck von 170 at und 80°C Temperatur wird aus 4 wie oben beschrieben zu 10 % 5 und zu 50 % 6 gebildet.

Da sich hier trotz Druckerhöhung das erwünschte Ziel nicht erreichen ließ, wurde der Katalysator gewechselt. Aus Tabelle I läßt sich entnehmen, daß mit Platinoxid auf Kohle als Katalysator in einem Gemisch aus Äthanol und Eisessig (1:1) wiederum nur 6 entstand, während aus 6 in Eisessig N-Acetylierung zu 8 eintrat.

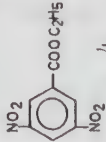
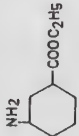
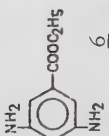
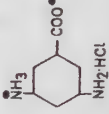
Daraufhin wurde versucht, durch Änderung der Katalysatoren eine Kernhydrierung von 8 zu erreichen, was aber erfolglos blieb.

Schließlich wurde noch ein zweiter Versuch mit 6-HCl in Wasser als Lösungsmittel und Ru/C als Katalysator bei höherer Temperatur durchgeführt, wobei als einzig isolierbares Produkt in 10-proz. Ausbeute 3-Hydroxycyclohexancarbonsäureäthylester (9) ²²⁾ gefunden wurde.

21) J.JADOT, R.BRAINE und H.ROYNET, Bull.Soc.Roy.Sci.Liege 25, 79 (1956)

22) M.F.CLARKE und L.N.OWEN, J.Chem.Soc. 1950, 2103

Tabelle I: Hydrierungsversuche mit 3,5-Dinitrobenzoesäureäthylester (4)

Lfd. Nr.	Ausgangs- verbindung	Katalysator	Lösg.- mittel	Druck	Temp.	Dauer	Produkt	Ausb.
1.	 4	PtO ₂	96proz. Äthanol	normal	20°C	1Woche	 5	10%
2.	 4	PtO ₂	konz. HCl	normal	20°C	1Woche	 6	80%
3.	 4	PtO ₂	Eis- essig	normal	20°C	1Woche	N-Acetylprodukte	
4.	 4	Ru/C	Äthanol	110 at	80°C	8 h	 5 +  6	10% 50%
5.	 4.HCl	Ru/C	Wasser	90 at	80°C	8 h	 5 +  6	86%
6.	 4	Ru/C	Eis- essig	170 at	80°C	8 h	 5 +  6	10% 50%

7.	<u>4</u>	PtO ₂ /C	Äthanol/ Eisessig	145 at	80°C	8 h	<u>6</u> 	80%
8.	<u>6</u>	PtO ₂ /C	Eisessig	110 at	80°C	8 h	<u>8</u> 	50%
9.	<u>8</u>	PtO ₂ /C	Äthanol	165 at	80°C	8 h	<u>8</u>	
10.	<u>8</u>	Rh/C/ PtO ₂ (1:1)	Äthanol	80 at	100°C	8 h	<u>8</u>	
11.	<u>8</u>	Rh/C/ Ru/C (1:1)	Äthanol	80 at	100°C	8 h	<u>8</u>	
12.	<u>6</u> ·HCl	Ru/C	Wasser	85 at	100°C	8 h		10%

Fortsetzung von Tab. I

Zusammenfassend läßt sich über die Hydrierungs- und Cyclisierungsversuche von 4 folgendes feststellen:

Von den hier verwendeten Katalysatoren führt Ru/C über die Diaminobenzoesäure in einem zweiten Hydrieransatz vollständig zur Kernhydrierung (s.Nr.5,Tab.I). Bei der Anwendung von Platinoxid in Eisessig bilden sich N-Acetylprodukte. Kombination aus Rhodium und Platinoxid oder Rhodium und Ruthenium liefern die unveränderten Ausgangsprodukte. Nur bei Anwesenheit von Wasser findet Kernhydrierung statt. Hier beobachtet man auch eine Esterhydrolyse, sowie die Abspaltung beider Aminogruppen, die z.T. durch eine Hydroxylgruppe ersetzt werden.

In der nächsten Versuchsreihe wurde die 3,5-Dinitrobenzoesäure (10) eingesetzt. Als Lösungsmittel wurden Wasser und Äthanol bzw. Gemische aus beiden verwendet.

Tabelle II gibt eine Übersicht über die Versuchsbedingungen und die Ergebnisse. Da sich Ru/C aus der ersten Versuchsreihe als am besten geeignet herausgestellt hatte, wurde in dieser Reihe ausschließlich der gleiche Katalysator verwendet.

Begonnen wurde in Wasser als Lösungsmittel bei 75 at und 100°C Temperatur. Nach Aufarbeitung des Rohprodukts stellte sich heraus, daß keine Kernhydrierung, sondern laut ¹H-NMR-Spektrum des Rohprodukts, nur Reduktion der Nitro- zu Aminogruppen stattgefunden hatte. Dieses Rohprodukt wurde für den nächsten Versuch eingesetzt, wobei wiederum Wasser als Lösungsmittel diente, der Druck aber auf 145 at erhöht

wurde. Nach der Aufarbeitung wurde das schwarze Rohprodukt über eine Säule aus neutralem Al_2O_3 (Äthanol/Wasser 1:1) filtriert und anschließend mit Aktivkohle aufgekocht. Hierbei konnten über 40 % 3,5-Diaminocyclohexancarbonsäure (11) isoliert werden.

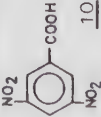
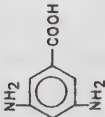
Um die Zahl möglicher Nebenreaktionen gering zu halten, wurden beim nächsten Hydrieransatz ein Gemisch aus Äthanol und Wasser (1:1) bei ähnlich hohem Druck (155 at) verwendet. Das erhaltene Rohprodukt zeigte, daß die Kernhydrierung nicht quantitativ verlaufen war, so daß das Rohprodukt erneut hydriert wurde. In über 70-proz. Ausbeute wurde 11 isoliert und als Dihydrobromid identifiziert.

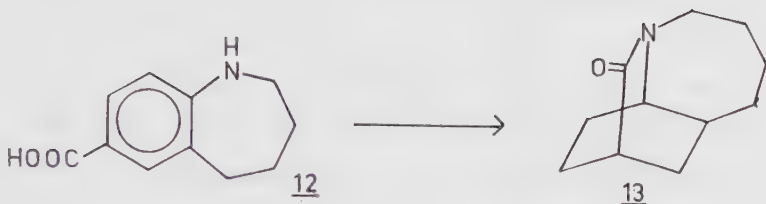
Da bei diesen Versuchen bisher weder Desaminierung noch Cyclisierung aufgetreten waren, wurde als bisher unveränderte Größe nunmehr die Temperatur geändert. In einem neuen Ansatz wurde in Äthanol bei 100 at und 150°C Temperatur gearbeitet. Nach einem Vorreinigungsprozeß (siehe oben für 11) und anschließender Destillation konnte das gesuchte Lactam 3 in nur 10-proz. Ausbeute isoliert werden.

AUGUSTINE und PIERSON ²³⁾ haben das Lactam 13 aus 12 durch Hydrierung an Ru/C bei 155 at und 150°C Temperatur erhalten.

23) R.L.AUGUSTINE und W.G.PIERSON, J.Org.Chem. 34, 1070 (1969)

Tabelle II: Hydrierungsversuche mit 3,5-Dinitrobenzoesäure (10)

Lfd. Nr.	Ausgangs- verbindung	Katalysator	Lösg.- mittel	Druck	Temp.	Dauer	Produkt	Ausb.
1.		Ru/C	Wasser	75at	100°C	8 h	nur Reduktion der Nitrogruppen, keine Kernhydrierung	
2.	Rohprodukt obiger Hydrierung	Ru/C	Wasser	145at	100°C	8 h	 11	40%
3.	10	Ru/C	Äthanol/ Wasser 1:1	155at	100°C	8 h	Kernhydrierung nicht quantitativ	
4.	Rohprodukt obiger Hydrierung	Ru/C	Äthanol/ Wasser 1:1	100at	100°C	8 h	11	70%
5.	10	Ru/C	Äthanol	100at	150°C	16 h	 2	10%
6.	10	Ru/C	Äthanol	155at	150°C	40 h	2	30%
7.	10	Ru/C	Äthanol	180at	150°C	40 h	2	70%



Da das Lactam 3 bisher nur in 10-proz. Ausbeute angefallen war, sollte versucht werden, die Ausbeute dadurch zu steigern, daß ähnliche Bedingungen oben genannter Autoren angewendet wurden. Die Reaktionsdauer wurde ebenfalls auf ca. 40 h erhöht. Bei Anwendung von 155 at und 150°C Temperatur wurde eine Ausbeute an 3 von ca. 30 % erhalten, bei Steigerung des Drucks auf 180 at eine Ausbeute von 70 %. Die jeweiligen Rohprodukte wurden über eine Säule aus Kieselgel 60 (Merck Darmstadt) mit Äthanol als Lösungsmittel gegeben und anschließend i.Vak. destilliert. Das Produkt fiel sehr rein an, so daß es nach der N-Alkylierung sich gut für die geplanten Umsetzungen mit metallorganischen Reagenzien eignen sollte.

Zusammenfassend läßt sich über diese zweite Versuchsreihe folgendes sagen:

Sowohl in Äthanol als auch in Wasser oder in Gemischen von beiden findet bei Temperaturen um 100°C erst im zweiten Anlauf mit neuem, unverbrauchtem Katalysator quantitative Kernhydrierung statt. Eine Cyclisierung oder Desaminierung konnte hier nicht beobachtet werden.

Erhöht man die Temperatur auf ca. 150°C und verlängert die Reaktionsdauer, finden sowohl Cyclisierung als auch Desaminierung statt.

Der Anteil des gebildeten Lactams 2 erhöht sich mit steigendem Druck. Die optimalen Bedingungen lagen bei 180 at und 150°C Temperatur bei einer Reaktionszeit von 40 h.

Festzuhalten ist, daß dieser Syntheseweg das gesuchte Lactam 2 in einem Reaktionsschritt ohne aufwendige Reinigungsprozesse liefert.

3.2. Umsetzungen von 14 und 15 mit lithiumorganischen Reagenzien

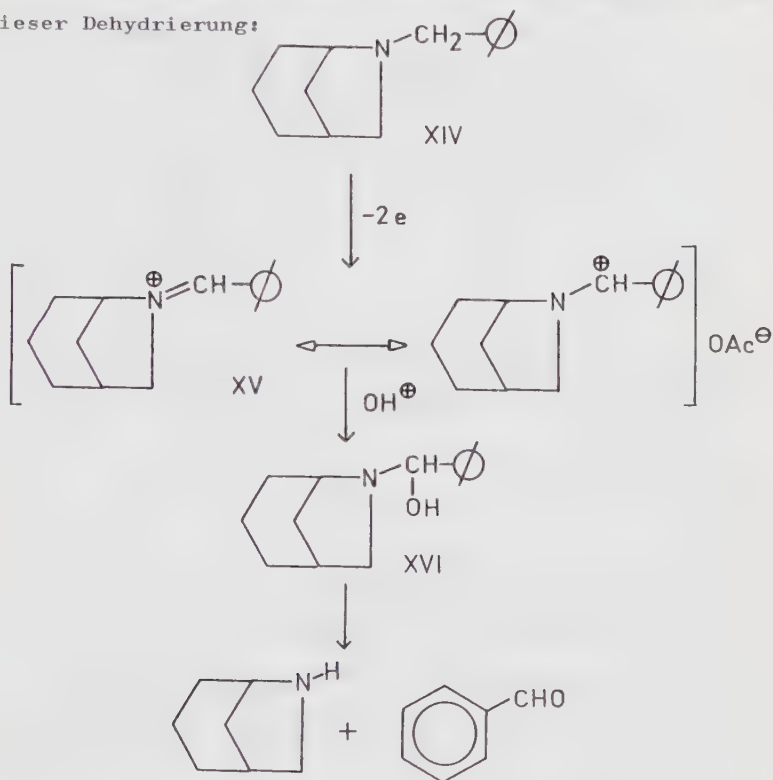
3.2.1 Überblick

Zur Darstellung von Carbinolaminen bzw. deren Folgeprodukten wurde von HOYER ¹⁰⁾ unter anderem der oxidative Weg mit Quecksilber-II-acetat eingeschlagen. Obwohl diese Methode der Dehydrierung an anderen Systemen wie 3-Alkyl-3-azabicyclo(3.3.1)nonanen ^{24,25)} und 2-Alkyl-isochinuclidinen ²⁶⁻²⁸⁾ gute Ergebnisse erbracht hatte, kam es beim

24) N.J.LEONHARD und W.K.MUSKER, J.Amer.Chem.Soc. 82, 5148 (1960)

25) W.SCHNEIDER und H.GÖTZ, Liebigs Ann.Chem. 653, 85 (1962)

6-Alkyl-6-azabicyclo(3.2.1)octanen ausschließlich zu Entalkylierungen. Das folgende Formelschema zeigt den Verlauf dieser Dehydrierung:

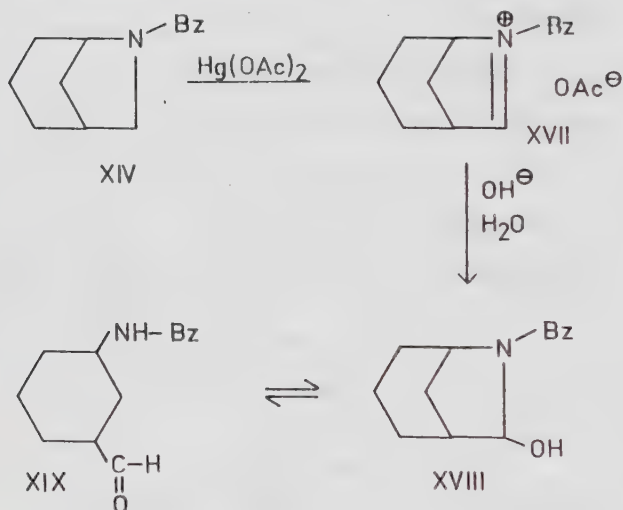


26) W.SCHNEIDER und H.J.DECHOW, Arch.Pharmaz. 299, 279 (1966)

27) W.SCHNEIDER und R.DILLMANN, Arch.Pharmaz. 298, 43 (1965)

28) W.SCHNEIDER, R.DILLMANN und H.J.DECHOW, Arch.Pharmaz. 299, 397 (1966)

Erwartet wurde jedoch folgender Verlauf:



Eine andere Darstellungsmöglichkeit ist die partielle Reduktion von Amid en und Lactamen mit $1/4$ Mol LiAlH_4 . Diese von verschiedenen Autoren ²⁹⁻³⁴⁾ beschriebene Methode wurde ebenfalls von HOYER ¹⁰⁾ durchgeführt, jedoch konnte die

29) A.L.MORRISON, R.F.LONG und M.KÖNIGSTEIN, J.Chem.Soc. 1951, 952

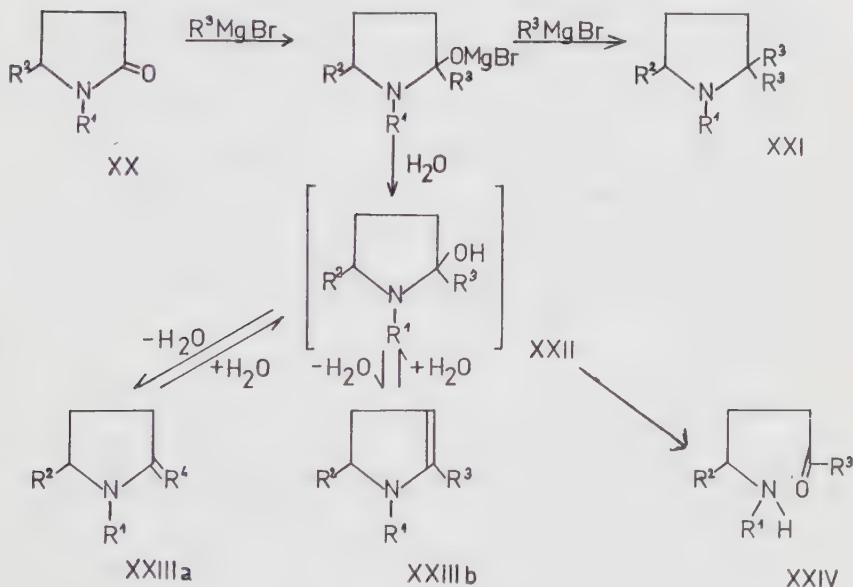
30) F.GALINOVSKY und R.WEISER, Experientia 6, 377 (1950)

31) F.GALINOVSKY, A.WAGNER und R.WEISER, Monatsh.Chem. 82, 551 (1951)

32) F.GALINOVSKY, O.VOGEL und R.WEISER, Monatsh.Chem. 83, 114 (1952)

33) V.M.MICOVIC und M.L.MIHAILOVIC, J.Org.Chem. 18, 1190 (1953)

Reduktion nicht auf der Stufe des α -Carbinolamins abgefangen werden, sondern verlief bis zum tertiären Amin. Eine andere Reduktionsmöglichkeit von Lactamen ist die Umsetzung mit metallorganischen Reagenzien. LUKES und Mitarbeiter³⁵⁻³⁷⁾ haben an fünfgliedrigen, monocyclischen Lactamen Umsetzungen mit metallorganischen Reagenzien durchgeführt und zunächst ausschließlich die entsprechenden Pyrroline XXIIIb bzw. dialkylierte Pyrrolidine XXI erhalten.



34) V.A.SNIECKUS, T.ONOUCHI und V.BOEKELHEIDE, J.Org.Chem. 37, 2845 (1972)

35) R.LUKES, Collect.Czech.Chem.Comm. 2, 531 (1930)

Nach IR-spektroskopischen Untersuchungen an diesem System vermuteten LEONHARD und GASH ³⁸⁾, daß es sich bei den Reaktionsprodukten um Gemische des Enamins XXIIIb mit der tautomeren Form XXIIIa handeln müsse.

LUKES ³⁹⁾ selbst korrigierte seine bisherigen Vermutungen und die von LEONHARD ³⁸⁾, indem er die Absorptionen oberhalb 1700 cm^{-1} jedoch den Aminoketonen XXIV zuschrieb.

HOYER ¹⁰⁾ ordnete bei analogen Untersuchungen am 6-Azabicyclo(3.2.1)octan-System die Wellenzahl um 1700 cm^{-1} den gefundenen Aminoketonen zu, jedoch erklärte er die Banden bei niedriger Wellenzahl ausschließlich mit Carbonyl-Amin-Wechselwirkung.

Es sollte daher in dieser Arbeit durch systematische Umsetzungen mit lithiumorganischen Reagenzien am Lactam 3 versucht werden, die unterschiedlichen Meinungen obiger Autoren zu überprüfen bzw. daraus resultierende Fragen zu beantworten.

36) R.LUKES und M.VECERA, Collect.Czech.Chem.Comm. 19, 263 (1954)

37) R.LUKES und V.DEDEK, Collect.Czech.Chem.Comm. 24, 391 (1959)

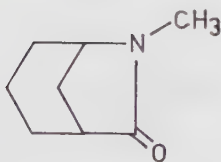
38) N.J.LEONHARD und V.W.GASH, J.Amer.Chem.Soc. 76, 2781 (1954)

39) R.LUKES, V.DEDEK und L.NOVOTNY, Collect.Czech.Chem. Commun. 24, 1117 (1959)

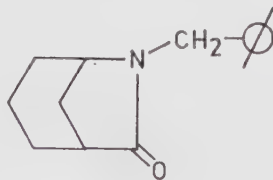
Während der Durchführung dieser Versuchsreihen wurden in der Arbeitsgruppe SCHNEIDER von THON ähnliche Untersuchungen am 1-Azatricyclo(6.3.1.0^{6,11})dodecan-12-on (12) abgeschlossen und veröffentlicht ^{40,41}), worauf im folgenden Abschnitt zurückzukommen sein wird.

3.2.2 Darstellung der N-alkylierten Lactame 14 und 15

Da nach Untersuchungen von HOYER ¹⁰⁾ das unsubstituierte Lactam 3 mit metallorganischen Reagenzien nicht reagiert, wurden zunächst einmal N-Alkylderivate hergestellt. Zur Darstellung wurde die von HOYER ¹⁰⁾ angegebene Vorschrift verwendet. Für das Methylderivat 14 und das Benzylderivat 15 stimmten die gefundenen physikalischen Daten und die Ausbeute mit den angegebenen Werten überein.



14



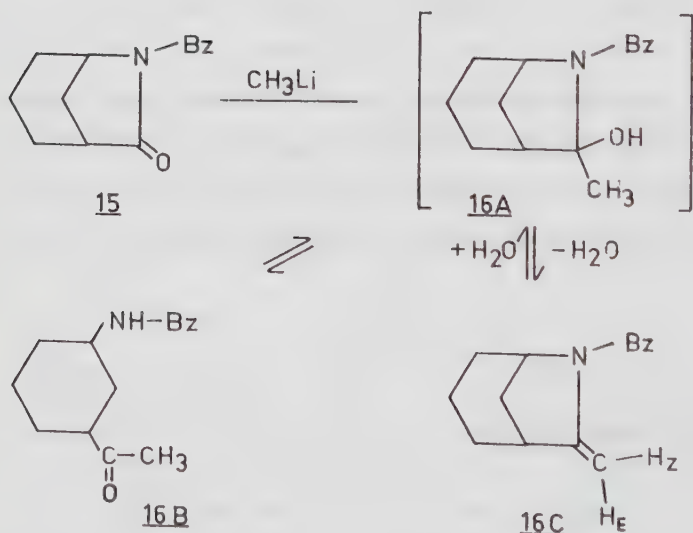
15

40) Ref. 11 b)

41) Ref. 11 c)

3.2.3 Umsetzung des Lactams 15 mit Methyllithium zu 16

6-Benzyl-6-azabicyclo(3.2.1)octan-7-on (15) wurde mit einem vierfachen Überschuß an Methyllithium (1,6 M in Äther, Merck) unter Stickstoff als Schutzgas umgesetzt. Die Reaktion wurde nach 6-stündigem Sieden unter Rückfluß hydrolysiert und aufgearbeitet. Es wurde ein rotbraunes Öl erhalten, das sich zu einer farblosen Flüssigkeit destillieren ließ, die sich bei längerem Stehen über gelb nach rotbraun verfärbte.



Wenn sich bei der Umsetzung nach obigem Formelschema 15 quantitativ zu 16A umgesetzt hat, dann kann - wie in der Einleitung aufgeführt - das α -Carbinolamin in das Amino-

keton 16B durch Prototropie übergehen oder durch Wasserabspaltung das Enamin 16C mit semicyclischer Doppelbindung entstehen.

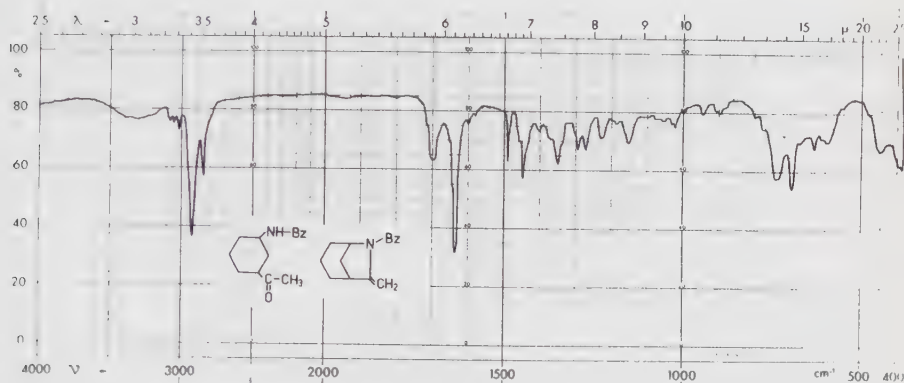


Abb.1: IR-Spektrum von 16 (Film)

Das IR-Spektrum der destillierten Base weist zwei Banden bei 1700 cm^{-1} und 1637 cm^{-1} auf. Die Bande bei 1637 cm^{-1} wurde dem Enamin 16C mit semicyclischer Doppelbindung zugeordnet. Aus dem IR-Spektrum läßt sich weiterhin ersehen, daß das Aminoketon 16B neben dem Enamin 16C vorliegt, während sich für die eventuelle Anwesenheit von 16A kein Anhaltspunkt ergab.

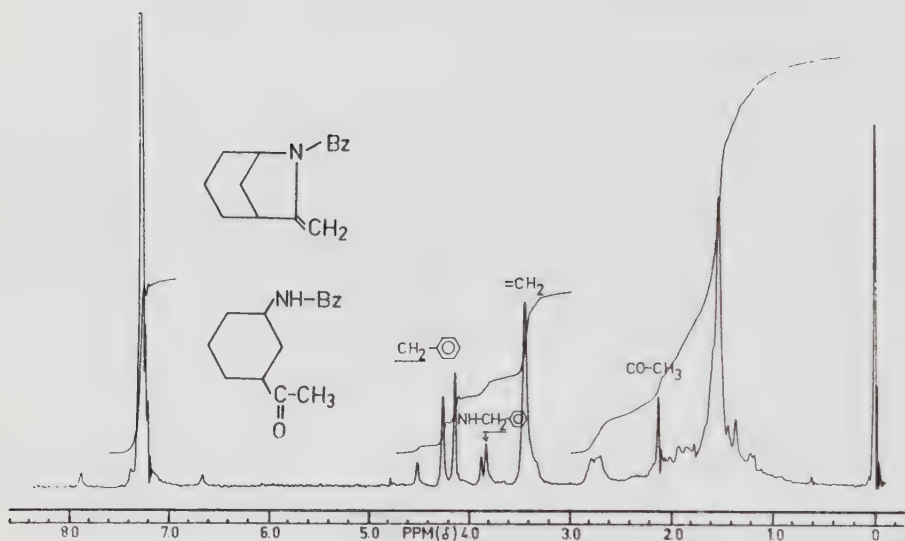
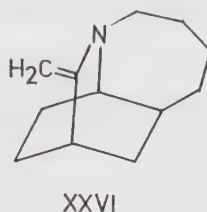
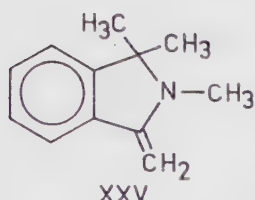


Abb.2: ^1H -NMR-Spektrum von **16** (CDCl_3)

Eindeutigere Aussagen ließen sich vom ^1H -NMR-Spektrum (Abb.2) erwarten, das in CDCl_3 aufgenommen wurde. Dieses zeigt bei $\delta=2,13$ ein Singulett, das der Methylgruppe des Aminoketons zuzuordnen ist. Da aber das Integral dieses Signals nur ca.30 % des zu erwartenden Wertes (s.Abschn. 3.2.4) ergab, konnte das Basengemisch nur zu ca. 30 % aus dem Aminoketon **16B** bestehen. Das Singulett bei $\delta=3,43$ wird den Methylenprotonen des Enamins **16C** zugeordnet. Eine Aufspaltung des Signals in zwei Singuletts für H_Z und H_E wird nicht beobachtet. Daß die Signale der Vinylprotonen in diesem Bereich aber zu suchen waren, zeigen Beobachtungen

anderer Autoren ^{42,43)}, die für die Lage der Methylenprotonen bei XXV $\delta=3,40$ und $\delta=3,93$ und für XXVI $\delta=3,11$ und $\delta=3,25$ angeben.



Beim Austausch mit D_2O konnten Beobachtungen gemacht werden, wie sie ähnlich von THON ⁴⁰⁾ am Isochinuclidin-Derivat XXVI beschrieben wurden. Bei kurzem Schütteln von 16 mit D_2O konnte festgestellt werden, daß einzelne Signale nicht verschwanden, sondern sich die Intensitäten änderten. Nach längerem Schütteln verschwanden einzelne Signale völlig, nämlich sowohl das Signal bei $\delta=3,43$ als auch die Methylgruppe bei $\delta=2,13$. Außerdem entstand ein neues Singulett bei $\delta=3,80$ für die Methylenprotonen der Benzylgruppe.

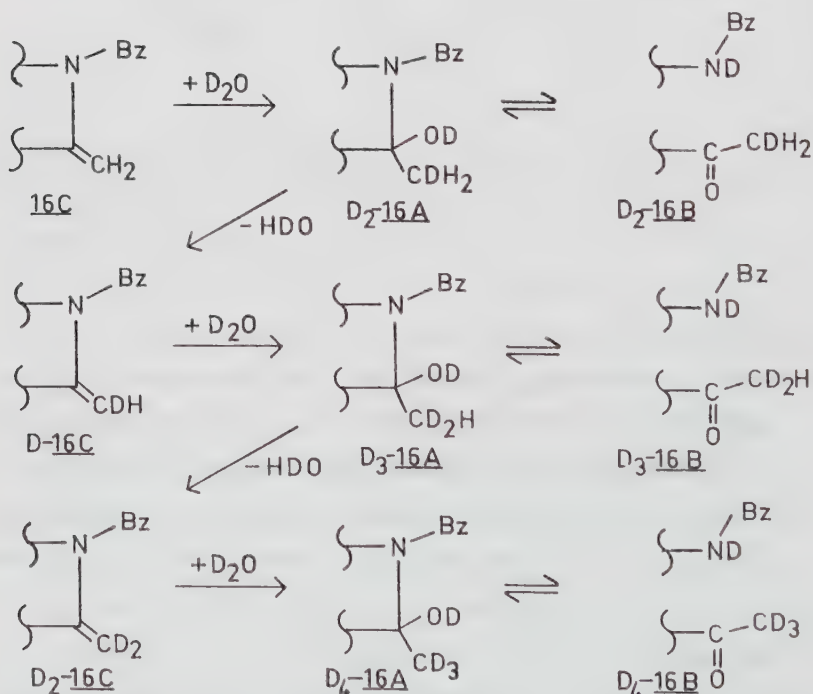
42) Ref. 40

43) A. FABRYCY und A. KOSMIDER, Roczn. Chem. 48, 603 (1974)
C.A. 81, 122754 (1974)

Diese Protonen ergaben vorher infolge eines Diastereotopie-Effekts ein Quartett.

CERVINKA und HUB⁴⁴⁾ postulierten für monocyclische Enamine, daß diese bei Anwesenheit von Wasser in einem Gleichgewicht mit dem quartären Hydroxid, dem α -Carbinolamin und dem Aminoketon stünden.

Folgendes Formelschema gibt einen Überblick über die Vorgänge beim Austausch mit D_2O :



44) O.CERVINKA und L.HUB, Tetrahedron Letters 1964, 463;
Collect.Czech.Chem.Comm. 30, 3111 (1965)

Für dieses System würde es bedeuten, daß das α -Carbinolamin 16A neben dem Aminoketon 16B und dem Enamin 16C vorliegen könnte, auch wenn es spektroskopisch nicht erfaßt werden konnte. Wenn man berücksichtigt, daß die Base 16 zwischen Destillation und Aufnahme der Spektren Wasser aus der Luftfeuchtigkeit aufgenommen hat, kann folgendes Gleichgewicht postuliert werden:



Der D₂O-Austausch läßt sich nun so erklären, daß sich bei einem Überschuß von D₂O aus dem Enamin 16C das zweifach deuterierte α -Carbinolamin D₂-16A bildet, aus dem durch Abspaltung von HDO das monodeuterierte Enamin D-16C entsteht. Wiederholt sich der Vorgang, entsteht das zweifach deuterierte Enamin D₂-16C, welches über das entsprechende Carbinolamin D₄-16A durch Ringöffnung in das Aminoketon D₄-16B übergeht (siehe Abb.3, S.32).

Zur Bestätigung dieses Vorgangs wurde das überschüssige D₂O aus der Probe abgesaugt und diese mit H₂O behandelt, wobei das Signal der Methylprotonen von 16B bei $\delta=2,13$ erneut auftrat.

Durch die Bildung verschiedener Derivate sollte versucht werden, das Gleichgewicht sowohl zur einen als auch zur anderen Seite zu beeinflussen. Die Umsetzung der Base 16 mit Hydroxylaminhydrochlorid lieferte in quantitativer Ausbeute das Oximhydrochlorid 16Ba.

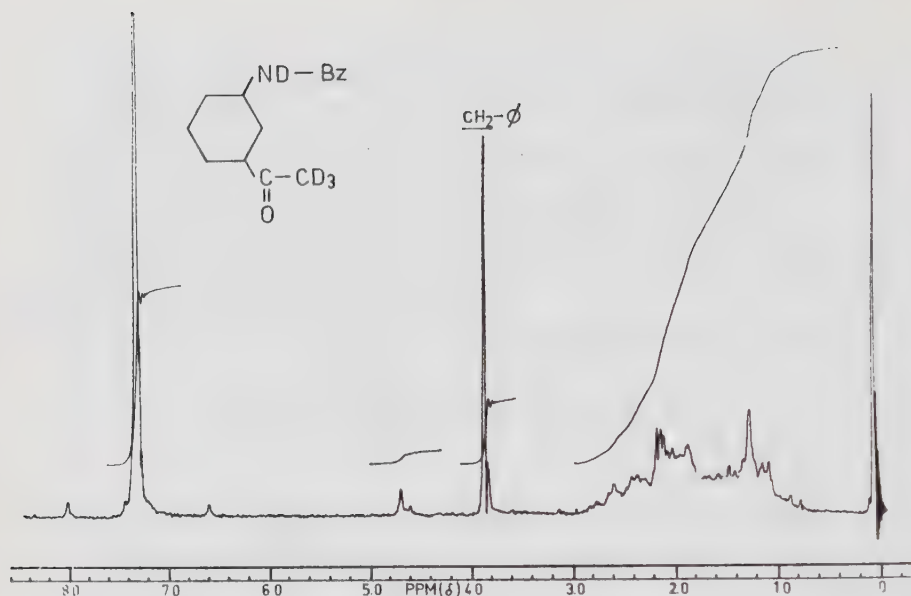
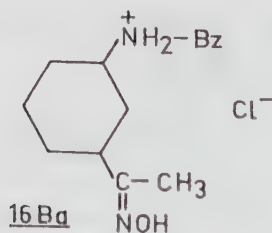


Abb.3: ¹H-NMR-Spektrum von **16** (in CDCl₃),
nach Austausch mit D₂O



Für die Salzbildung wurden zwei Säuren unterschiedlicher Stärke gewählt. Beim Behandeln von **16** mit gesättigter ätherischer Oxalsäurelösung entstand in quantitativer Ausbeute das Oxalat des Aminoketons **16Bb**, während die Umsetzung mit

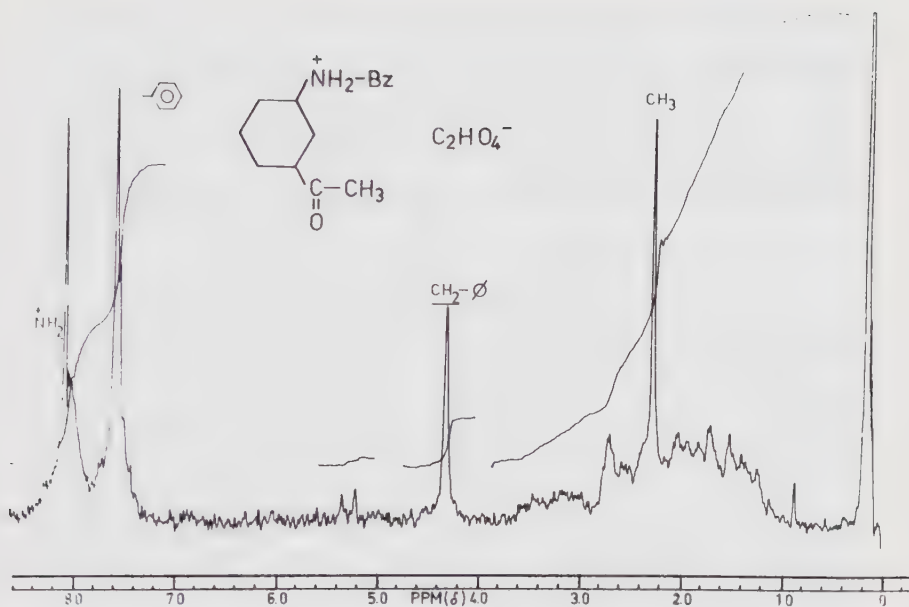


Abb. 4: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **16Bb** (in $\text{CDCl}_3/\text{DMSO-d}_6$, 1:1)

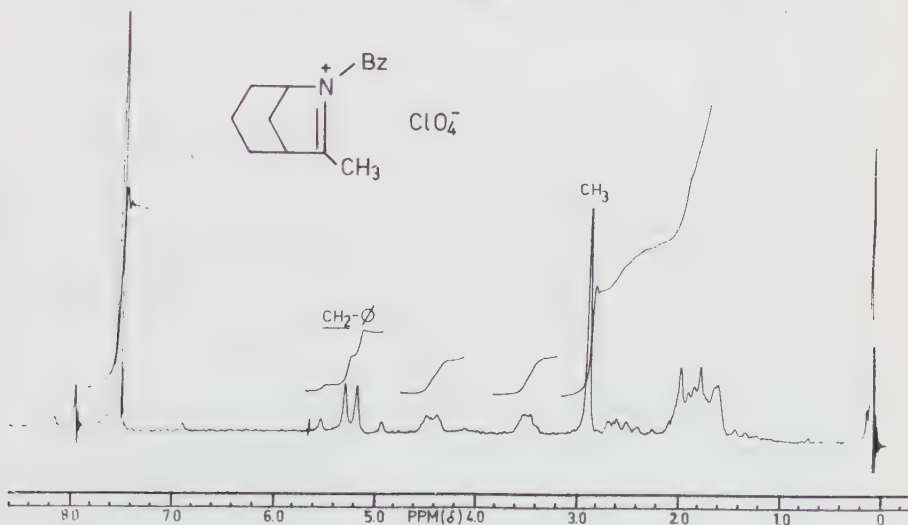


Abb. 5: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **16Ca** (in CDCl_3)

Perchlorsäure ebenfalls in quantitativer Ausbeute zum Imoniumsalz 16Ca führte. Aus den Ausbeuten läßt sich folgern, daß die Verschiebung des Gleichgewichts in die eine oder andere Richtung jeweils quantitativ verlaufen ist. Sowohl Spektren (s. Abb. 4 u. 5, S. 33) als auch Elementaranalysen entsprachen den angegebenen Strukturen.

Werden die beiden Salze 16Bb und 16Ca, gelöst in CDCl_3 /DMSO- d_6 (1:1), mit D_2O geschüttelt, so verschwinden die Signale der Methylprotonen bei $\delta=2,15$ für das Oxalat, bzw. $\delta=2,80$ für das Perchlorat. Das Austauschen der Methylprotonen des Aminoketons läßt sich so erklären, daß in Lösung das Salz des Aminoketons in spektroskopisch nicht nachweisbarer Menge ebenfalls in einem Gleichgewicht mit der cyclischen Form 16A steht.

3.2.4 Die quantitative Bestimmung des Gleichgewichts 16

An dieser Stelle seien einige Untersuchungen erwähnt, die als Beweis für das Bestehen des postulierten Gleichgewichts (S. 31) dienen sollen. Das Gaschromatogramm der destillierten Base weist nur einen Peak auf, was bedeutet, daß bei hoher Temperatur das Wasser dem Gleichgewicht entzogen wird. Auch bei der Aufnahme von ^1H -NMR-Spektren der frisch destillierten Base läßt sich zunächst kaum Aminoketonanteil aufgrund des Signals bei $\delta=2,13$ nachweisen.

Jedoch stellt sich nach einigen Stunden das Gleichgewicht ein. Ähnlich verhält es sich bei dem IR-Spektrum der Base, die durch alkalisches Ausschütteln des Oxalats 16Bb erhalten wurde. Auch hier zeigte die Base neben der Aminoketonbande bei 1700 cm^{-1} eine deutliche C=C-Absorption des Enamins bei 1637 cm^{-1} .

Nach einer von THON ⁴⁵⁾ eingeführten Methode sollte es möglich sein, eine quantitative Bestimmung des Basengleichgewichts 16 durchzuführen. Nach dem Formelschema (S.26) sollte der geringe Anteil an α -Carbinolamin-Form 16A und Wasser bei der Berechnung der Anteile an 16B und 16C zu vernachlässigen sein.

Aus dem ^1H -NMR-Spektrum von 16 - destilliert und der Luftfeuchtigkeit ausgesetzt - läßt sich die prozentuale Zusammensetzung des Gleichgewichts aus dem Anstieg des Integrals über dem Signal der Methylprotonen der Aminoketonform 16B bei $\delta=2,13$ wie folgt bestimmen:

Unter I_{ges} versteht man die Gesamthöhe des Integrals und unter I_y den Anstieg bei $\delta=2,13$, während der einem Proton entsprechende Anstieg mit H bezeichnet wird. Der Anteil an Aminoketon 16B wird mit y, der des Enamins 16C mit x bezeichnet.

$$\begin{aligned}x + y &= 1 \\x &= 1 - y\end{aligned}\tag{Gl.1}$$

Da in diesem Fall das Aminoketon 16B 21 Protonen und das Enamin 16C 19 Protonen besitzen, gilt folgende Beziehung:

45) D.THON, Dissertation Freiburg 1976

$$19x + 21y = \frac{I_{ges}}{H} \quad (G1.2)$$

$$y = \frac{I_{ges}}{2H} - 9,5$$

Im Aminoketon 16B entspricht der Anstieg I_y den drei Methylprotonen:

$$3yH = I_y \quad H = \frac{I_y}{3y} \quad (G1.3)$$

$$y = \frac{3y \cdot I_{ges}}{2I_y} - 9,5 \quad (G1.4)$$

$$y = \frac{19I_y}{3I_{ges} - 2I_y}$$

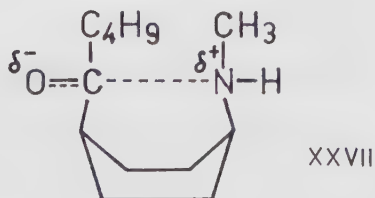
In dem 1H -NMR-Spektrum der Base 16 (Abb.2, S.28) wurden für I_{ges} 205 mm und I_y 8 mm ausgemessen. Nach obiger Gleichung ergibt sich für $y = 0,25$ und für $x = 0,75$, was bedeuten würde, daß in dem Gleichgewicht das Aminoketon 16B zu 25 % und das Enamin 16C zu 75 % vorlägen. Dabei sollte man sich darüber klar sein, daß das Ausmessen der Integrale eine Ungenauigkeit mit sich bringt, und es sich deshalb nur um Näherungswerte handeln kann.

Für eine zweite Möglichkeit der quantitativen Gleichgewichtsbestimmung bot sich die Elementaranalyse an, da die Kohlenstoffwerte der beiden Komponenten im Gegensatz zu den Wasserstoff- und Stickstoffwerten stark unterschiedlich sind. Wie man aus der Tabelle (S.37) ersieht, stimmen die spektroskopisch und elementaranalytisch ermittelten Werte annähernd überein, wenn man berücksichtigt, daß bei beiden

	ber. für <u>16B</u>	ber. für <u>16C</u>	ber. für 25% <u>16B</u> + 75% <u>16C</u>	gef.
C	77,85	84,46	82,81	82,50
H	9,15	8,98	9,02	9,04
N	6,09	6,56	6,43	6,67

Bestimmungsmethoden eine gewisse Toleranz eingeräumt werden muß.

An dieser Stelle soll - wie schon in der Einleitung erwähnt - noch einmal auf die Carbonyl-Amin-Wechselwirkung eingegangen werden. DECHOW⁴⁶⁾ erhielt bei der Umsetzung von 2-Methylisochinuclidon-(3) mit n-Butyllithium ein Produkt, das im IR-Spektrum im Carbonylbereich drei Banden aufweist. Die mittlere Bande schreibt er dem durch Carbonyl-Amin-Wechselwirkung in der Wannenform fixierten Aminoketon zu.



46) H.J.DECHOW, Dissertation Freiburg 1969

THON ⁴⁵⁾ unternahm noch ausführlichere entsprechende Untersuchungen am Isochinuclidon-System, wobei ebenfalls drei Banden im 6 μ -Bereich auftraten. Er konnte nachweisen, daß die Bande bei hoher Frequenz vom Aminoketon stammt, die Bande bei niedrigster Wellenzahl dem Enamin zuzuordnen ist. Die mittlere Bande ordnete auch er der oben erwähnten Wechselwirkung zu.

Schließlich seien nochmals die Untersuchungen von HOYER ¹⁰⁾ am 6-Azabicyclo(3.2.1)octan-System angeführt, die bei entsprechenden Umsetzungen nur zwei Banden im Carbonylbereich ergaben. Die Absorption bei höherer Wellenzahl wurde dem Aminoketon zugeordnet, diejenige bei niedriger ausschließlich einer Carbonyl-Amin-Wechselwirkung.

Daß diese letzte Interpretation nicht zwingend war, haben die Ausführungen über die Verbindung 16 gezeigt. Dennoch bleibt die Frage offen, ob es sich bei der Base 16 (s. Abb. 1, S. 27) bei der Bande mit niedriger Wellenzahl außer dem nachgewiesenen Enamin nicht zusätzlich noch um eine Carbonyl-Amin-Wechselwirkung handelt.

Als LEONHARD und Mitarbeiter ⁴⁾ Carbonyl-Amin-Wechselwirkungen an cyclischen Aminoacycloinen untersuchten, fanden sie, daß das Ausmaß der Wechselwirkung vom Raumbedarf des N-Substituenten ⁴⁷⁾, seinem I-Effekt ⁴⁸⁾ und der relativen Lage der beiden Gruppen zueinander ⁴⁹⁾ abhängig seien.

47) N.J.LEONHARD und M.OKI, J.Amer.Chem.Soc. 76, 3463 (1954)

48) N.J.LEONHARD und M.OKI, J.Amer.Chem.Soc. 77, 6245 (1955)

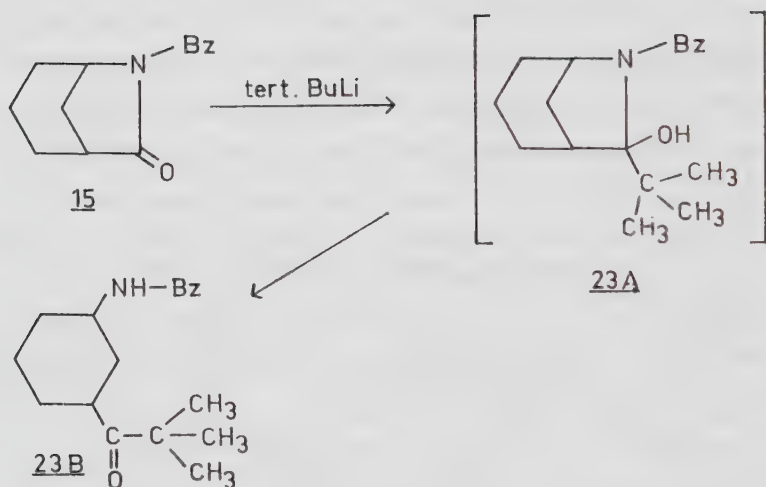
Neuere Untersuchungen von BIRNBAUM ⁵⁰⁾ ergaben, daß zwischen der Carbonylfrequenz eines Systems mit Carbonyl-Amin-Wechselwirkung und dem Abstand zwischen dem Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe und dem Stickstoffatom eine lineare Abhängigkeit herrscht. Diese lineare Abhängigkeit konnte in dieser Arbeit nicht untersucht werden, da die präparative Möglichkeit einer Kristallstrukturanalyse nicht gegeben war.

HOYER ¹⁰⁾ hat versucht, durch Messung der UV-Maxima verschiedener Aminoketone eine Beziehung zwischen UV-Absorption und Carbonyl-Amin-Wechselwirkung aufzustellen, was sich aber als nicht realisierbar herausstellte.

Vorwegnehmend sei an dieser Stelle erwähnt, daß in zwei Fällen IR-spektroskopisch das Auftreten einer Carbonyl-Amin-Wechselwirkung beobachtet wurde. Nämlich bei der Umsetzung des Lactams 15 mit solchen lithiumorganischen Reagenzien, bei denen durch das Fehlen eines α -Wasserstoffatoms eine Stabilisierung zum Enamin nicht möglich ist. Als Beispiel sei die Umsetzung von 15 mit tert. Butyllithium genannt (s.3.2.9).

49) N.J.LEONHARD, M.OKI und S.CHIAVARELLI, J.Amer.Chem.Soc. 77, 6234 (1955)

50) G.I.BIRNBAUM, J.Amer.Chem.Soc. 96, 6165 (1974)



In diesem Fall war zu erwarten, daß nur die Absorption des Aminoketons im Carbonylbereich auftritt. Das Auftreten einer zweiten, wenn auch schwächeren Bande bei 1662 cm^{-1} macht in diesem Fall die Existenz einer Carbonyl-Amin-Wechselwirkung glaubhaft (Spektren und analytische Daten s.S. 54).

Bei allen Fällen bzw. Beispielen, wo andere Alkylreste in **15** eingeführt wurden, war diese Wechselwirkung nicht zu erkennen, da die Absorption des jeweiligen Enamins die Wechselwirkungs-Bande überdeckte.

BELL und ARCHER ³⁾ und WALKER ⁵¹⁾ konnten zeigen, daß raumerfüllende Substituenten am Brückenkopf die Enaminbildung,

51) G.N.WALKER und D.ALKALAY, J.Org.Chem. 32, 2213 (1967)

Vermutlich handelt es sich hier wie auch in den vorangegangenen Fällen um ein Gleichgewicht, das allerdings sehr stark auf die Seite des Enamins verschoben ist.

Umgekehrt zeigen vorstehende Beispiele, daß beim Fehlen eines solchen Substituenten die Tendenz zur Bildung eines stabilen α -Carbinolamins abnimmt.

Es wird sich in dieser Untersuchungsreihe also immer ein Stabilisierungsprodukt bzw. ein Gleichgewicht ausbilden. Einfluß auf die Art der Produkte sollten demnach verschiedene Substituenten nehmen, die auf dem Weg der reduktiven Alkylierung eingeführt wurden.

3.2.5 Allgemeines zur Umsetzung der Lactame 14 und 15 mit lithiumorganischen Verbindungen

Zur Umsetzung des Lactams 15 mit verschiedenen lithiumorganischen Reagenzien wurden Methyl-, Isopropyl-, n-Butyl- und Benzylolithium ausgewählt. Dazu kamen Phenyl- und tert. Butyllithium als Beispiele für Reagenzien, denen das α -Wasserstoffatom fehlt. In diesen beiden Fällen sollte als Endprodukt nur das jeweilige Aminoketon zu erwarten sein.

53b) M.TAKEDA, H.INOUE, K.NOGUCHI, Y.HONMA, M.KAWAMORI, G.TSUKAMOTO, Y.YAMAWAKI und S.SAITO, *ibid* 24, 1514 (1976)

Um einen eventuellen Einfluß des N-Substituenten zu prüfen, wurde das N-methylierte Lactam 14 mit Methyllithium und mit Benzylolithium umgesetzt.

Alle lithiumorganischen Reagenzien wurden als Handelsprodukte bezogen, mit Ausnahme des für die Synthese von 16 (s.3.2.3) benötigten Methyllithiums und des Benzylolithiums, das aus Benzyläthyläther bereitet wurde ^{54,55}).

Bei der quantitativen Ermittlung der Gleichgewichte wurden wie bisher die geringen Konzentrationen an α -Carbinolamin und Wasser vernachlässigt.

Die Darstellungsweise und die Aufarbeitung war in allen Fällen gleich. Ebenfalls wurde stets versucht, die gleichen Derivate herzustellen, nämlich Oximhydrochlorid, Oxalat und Perchlorat.

3.2.6 Umsetzung des Lactams 15 mit Isopropyllithium zu 17

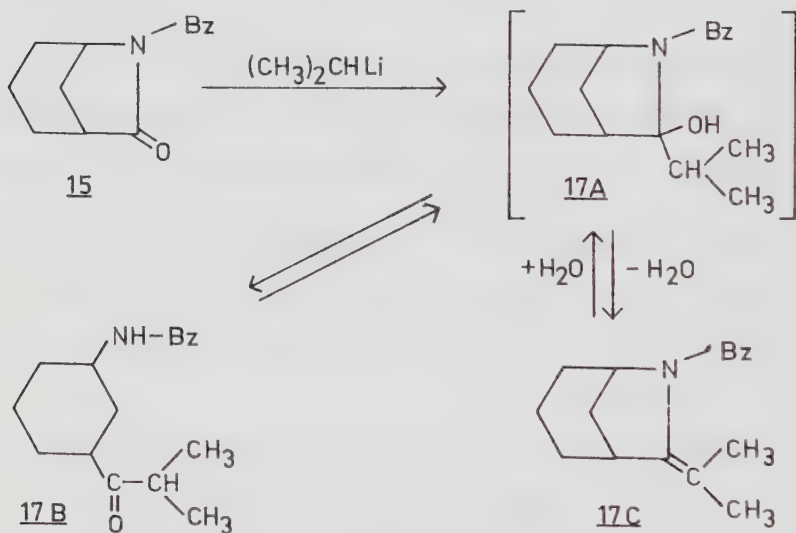
Die Darstellung und Aufarbeitung erfolgte wie unter 16 beschrieben, das Rohprodukt wurde unter vermindertem Druck destilliert.

Das IR-Spektrum (Film) weist Absorptionen bei 1710 cm^{-1} und bei 1673 cm^{-1} auf, was für das erneute Auftreten eines

54) H.GILMAN und H.A.McNINCH, J.Org.Chem. 26, 3723 (1961)

55) H.GILMAN und G.L.SCHWEBKE, J.Org.Chem. 27, 4259 (1962)

Gleichgewichts (vergl. S. 31) sprach. Die Intensität der Bande bei tieferer Wellenzahl scheint für die Verschiebung der Gleichgewichtslage zugunsten des Enamins 17C zu sprechen (Abb. 6).



Das ^1H -NMR-Spektrum weist bei $\delta = 1,67$ ein Singulett für die beiden Methylprotonen des Enamins 17C auf. Wegen des geringen Anteils war die Lage der Methylprotonen des Amino-ketons 17B nicht zu bestimmen. Bei $\delta = 4,20$ traten die Methylenprotonen der Benzylgruppe wie schon bei 16 als Quartett auf. Zur quantitativen Bestimmung des Gleichgewichts konnte in diesem Fall die früher (s. S. 34f.) angegebene Rechnung nicht angewendet werden, da das Integral

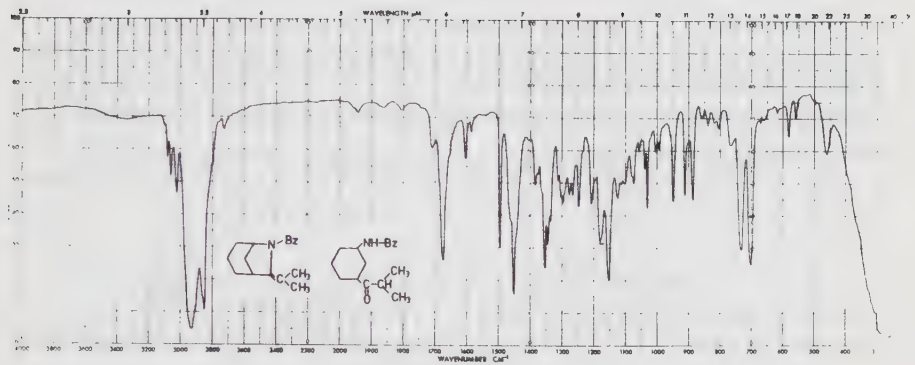


Abb.6: IR-Spektrum von 17 (Film)

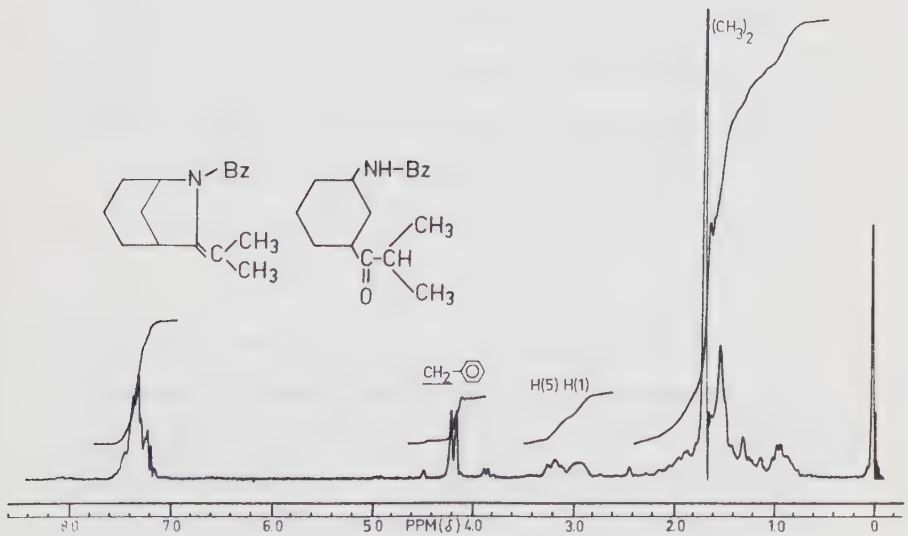


Abb.7: ^1H -NMR-Spektrum von 17 (in CDCl_3)

der Methylprotonen nicht genau genug ausgemessen werden konnte. Eine Schätzung lag bei einem Enaminanteil 17C von über 90 %.

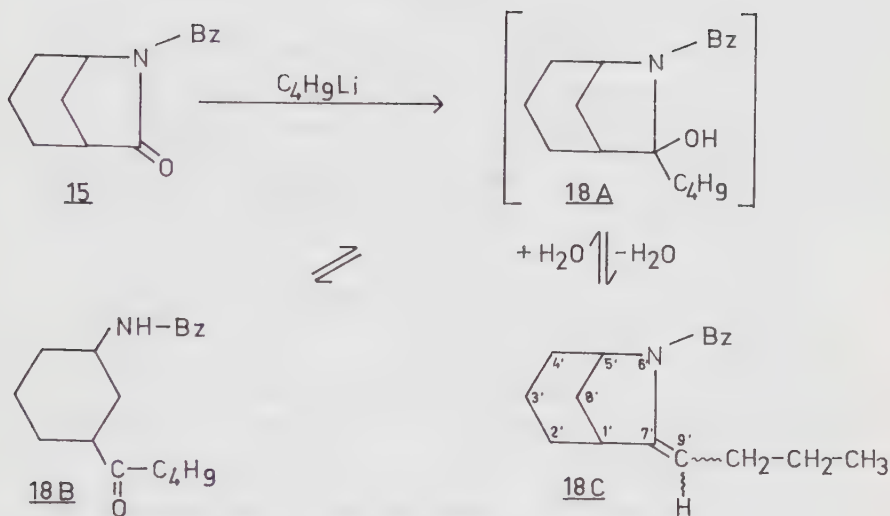
Das Ergebnis der Elementaranalyse der freien Base 17 nach Einstellung des Gleichgewichts durch Luftfeuchtigkeit ergab, daß ca. 90 % als Enamin 17C neben 10 % Aminoketon 17B vorliegen.

	ber. für <u>17B</u>	ber. für <u>17C</u>	ber. für 10% <u>17B</u> + 90% <u>17C</u>	gef.
C	78,72	84,59	84,00	83,98
H	9,72	9,60	9,61	9,95
N	5,40	5,80	5,76	5,54

Bei der Salzbildung mit Perchlorsäure entsteht quantitativ das Imoniumsalz 17Ca, während bei der Umsetzung mit Oxalsäure und bei der Oximierung jeweils Derivate des Aminoketons 17Bb bzw. 17Ba entstanden.

3.2.7 Umsetzung des Lactams 15 mit n-Butyllithium zu 18

Das IR-Spektrum (Film) der destillierten Base weist eine schwache Bande bei 1702 cm^{-1} und eine starke Bande bei 1662 cm^{-1} auf. Auch in diesem Fall scheint sich das Gleichgewicht zugunsten des Enamins 18C verschoben zu haben.



Das 1H -NMR-Spektrum weist bei $\delta = 0,90$ ein Triplett auf, das wegen der ähnlichen Umgebung den endständigen Methylenprotonen von **18B** und **18C** zuzuordnen ist. Ein weiteres charakteristisches Signal ist das breite, mit D_2O austauschbare Singulett bei $\delta = 3,85$ für das H_E bzw. H_Z (C-9'). Die als Quartett aufgespaltenen Methylenprotonen der Benzylgruppe lagen bei $\delta = 4,13$.

Zur quantitativen Bestimmung der Gleichgewichtslage läßt sich der Wert auch in diesem Fall ^1H -NMR-spektroskopisch nur abschätzen, da das Singulett bei $\delta = 3,85$ nicht genau genug auszumessen ist. Aber auch hier sei eine grobe Schätzung erlaubt, die bei ca.85 % Enaminanteil 18C liegt.

Für die Elementaranalyse ergeben sich die gefundenen Werte nachstehender Produktverteilung für 18B und 18C.

	ber. für <u>18B</u>	ber. für <u>18C</u>	ber. für 15% <u>18B</u> + 85% <u>18C</u>	gef.
C	79,07	84,65	83,81	83,26
H	9,96	9,87	9,86	9,67
N	5,12	5,48	5,43	5,38

Demnach liegt das Enamin 18C zu ca.85 % und das Aminoketon 18B zu ca.15 % vor.

An Derivaten konnte wie schon wie im letzten Abschnitt bei 17 das Imoniumperchlorat 18Ca des Enamins und das Oximhydrochlorid und Oxalat des Aminoketons 18Ba und 18Bb hergestellt werden.

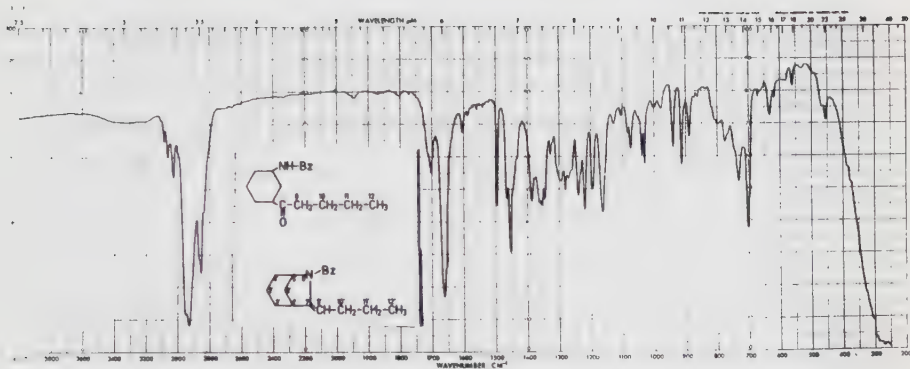


Abb.8: IR-Spektrum von 18 (Film)

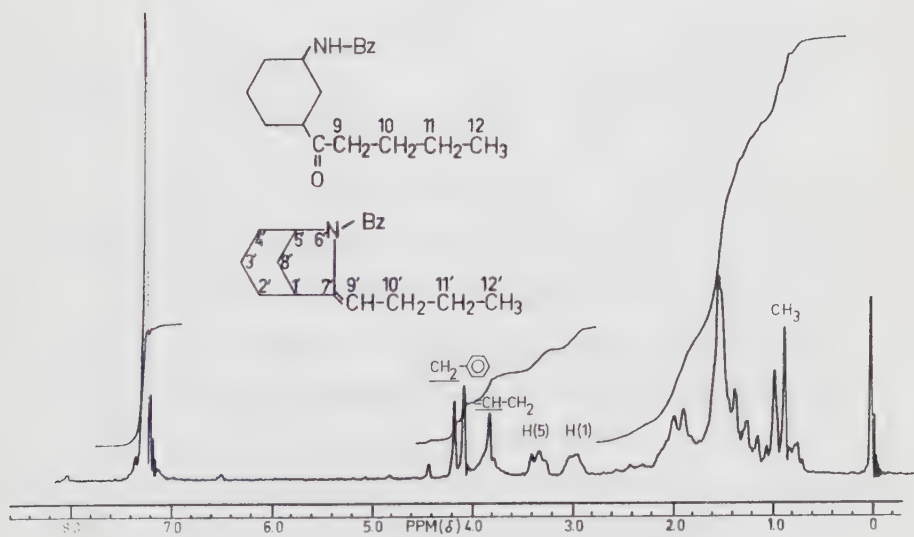
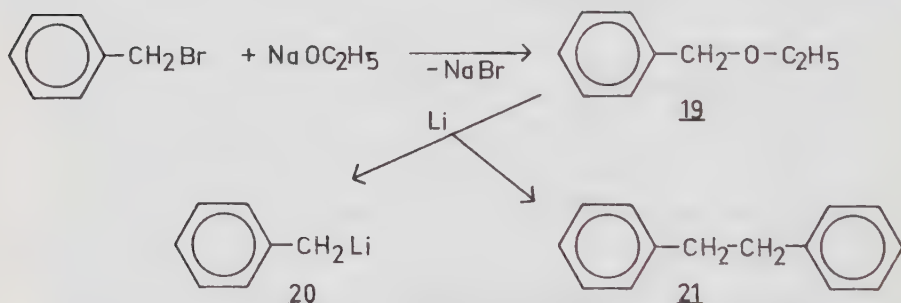


Abb.9: ^1H -NMR-Spektrum von 18 (in CDCl_3)

3.2.8 Umsetzung des Lactams 15 mit Benzyllithium zu 22

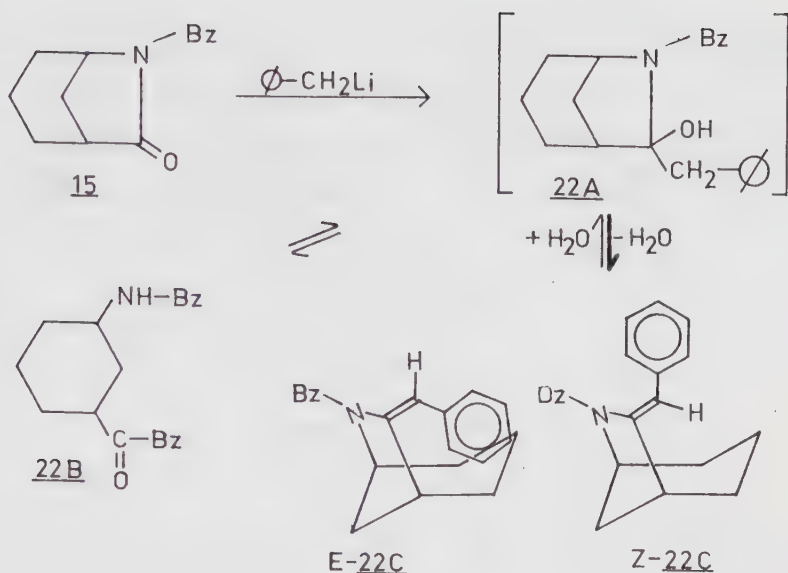
Benzyllithium wurde nach GILMAN ^{54,55)} aus Benzylbromid über Benzyläthyläther (19) hergestellt, der sich mit metallischem Lithium zu Benzyllithium (20) und - als Nebenprodukt - Dibenzyl (21) umsetzen ließ. Nach der Umsetzung des Lactams mit dem Reagenz wurde die Art der Aufarbeitung dahingehend abgeändert, daß der Komplex mit verdünnter Salzsäure zerstört und daraus das Dibenzyl ausgeschüttelt wurde.



Anschließend wurde aus alkalischem Milieu das Reaktionsprodukt 22 extrahiert. Nach Destillation verblieb ein farbloses Öl, das als reines Enamin 22C identifiziert wurde.

Das IR-Spektrum weist eine intensive Bande für das Enamin bei 1622 cm^{-1} , und bei 1585 cm^{-1} infolge Konjugation mit der Enamingruppierung eine charakteristische Bande für den Aromaten auf ⁵⁶⁾, während eine Carbonylabsorption fehlt.

56) K.NAKANISHI: Infrared Absorption Spectroscopy-Practical, S.26, Holden Day, Inc., San Francisco und Nankodo Company Lim., Tokyo 1962



In diesem Fall konnte reine Enaminbildung erwartet werden, da ein konjugiertes System vorliegt.

Im ^1H -NMR-Spektrum erscheinen die Aromatenprotonen bei $\delta = 7,1-7,4$, während bei $\delta = 5,17$ ein Singulett auftritt, das dem Vinylproton zuzuordnen ist, das auch erwartungsgemäß mit D_2O austauschbar war. Eine Modellbetrachtung zeigt, daß beim Enamin 22C eine bevorzugte Bildung des Z- bzw. E-Isomeren nicht abgeleitet werden kann. Bei $\delta = 4,37$ erscheinen die Methylenprotonen der Benzylgruppe als Quartett,

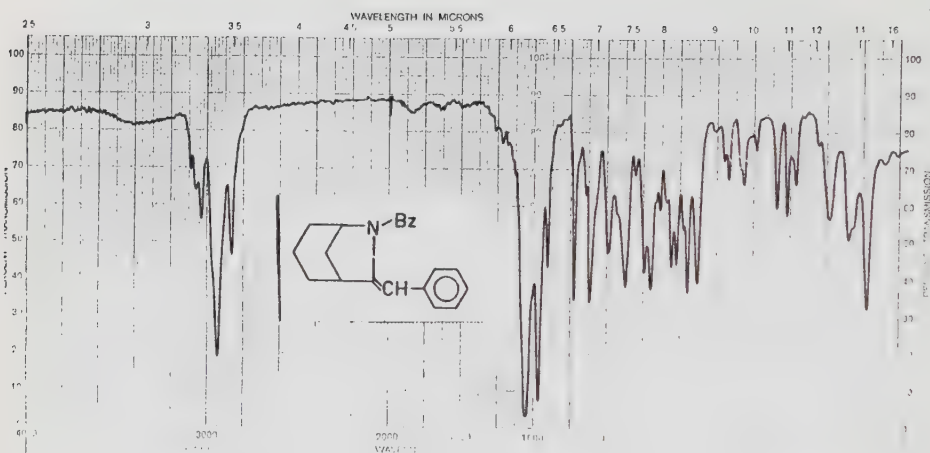


Abb.10: IR-Spektrum von 22 (Film)

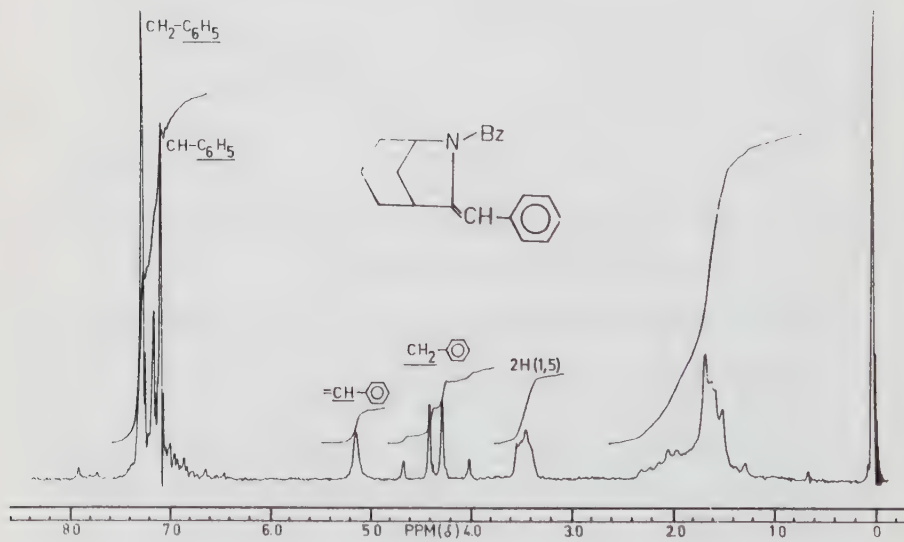
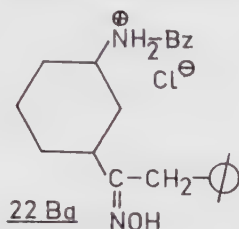


Abb.11: ¹H-NMR-Spektrum von 22 (in CDCl₃)

und ein breites Singulett bei $\delta = 3,50$ wurde den beiden Brückenkopfprotonen (H-1, H-5) zugeordnet.

Beim Behandeln der Base mit Perchlorsäure wurde erwartungsgemäß das Imoniumperchlorat 22Ca erhalten. Wird jedoch das reine Enamin 22C mit wässriger Hydroxylaminhydrochlorid-Lösung umgesetzt, erhält man das Oximhydrochlorid 22Ba.



Ebenso konnte beim Behandeln mit ätherischer Oxalsäure-Lösung in quantitativer Ausbeute das Oxalat 22Bb des Aminoketons erhalten werden.

Es bleibt festzuhalten, daß es sich bei der Base 22 zwar laut Spektren und Elementaranalyse um reines Enamin handelt, sich aber auch hier in geringem Umfang ein Gleichgewicht ausgebildet haben muß. Denn nur über ein Gleichgewicht (vergl. S. 31), das heißt über ein α -Carbinolamin, konnten das Aminoketon und damit dessen Derivate Oxalat und Oximhydrochlorid erhalten werden.

3.2.9 Umsetzung des Lactams 15 mit tert. Butyllithium zu 23

Wie schon auf Seite 40 formuliert, entstand hier als einziges Produkt das Aminoketon 23B. Wurde das auf üblichem Weg erhaltene Rohprodukt destilliert, so erhielt man in nur 10 proz. Ausbeute ein Öl, das im IR-Spektrum keine Bande im Carbonylbereich aufwies. Es stellte sich heraus, daß diese Verbindung beim Destillieren polymerisierte, ein Vorgang, der auch bei Verbindung 24 (s. Kap. 3.2.10) auftrat. Das Rohprodukt war aber sehr rein, wie gas- und dünn-schicht-chromatographisch festgestellt wurde.

Das IR-Spektrum (Film) zeigte eine starke Bande bei 1702 cm^{-1} für das Aminoketon 23B und eine schwächere Absorption bei 1662 cm^{-1} , die einer schon früher erwähnten Carbonyl-Amin-Wechselwirkung zugeschrieben wurde. Diese Wechselwirkungsbande verschwand bei der jeweiligen Salz-bildung.

Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt für die Methylresonanzen ein Singulett bei $\delta = 0,83$ und bei $\delta = 3,85$ ein Singulett für die beiden Methylenprotonen des Benzylsubstituenten

Da bei der Herstellung des Perchlorats das Produkt nur schmierig und nicht kristallin anfiel, wurde bei dieser Verbindung auf dieses Salz verzichtet. Das Oxalat 23Bb und das Oximhydrochlorid 23Ba bestätigen die angegebene Struktur des Aminoketons 23B.

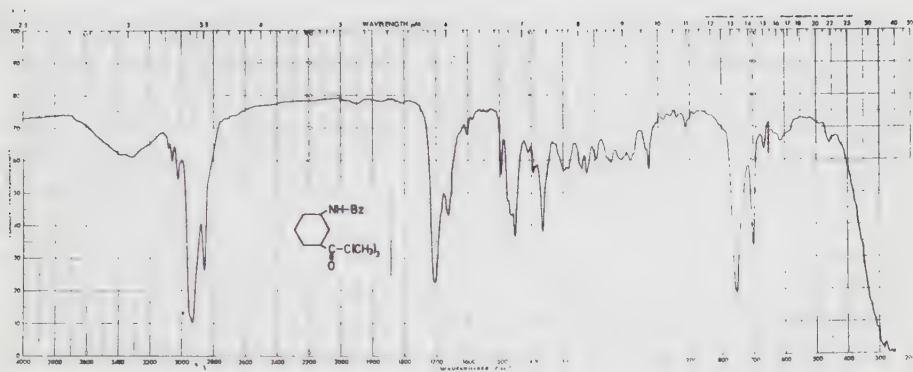


Abb. 12: IR-Spektrum von **23B** (Film)

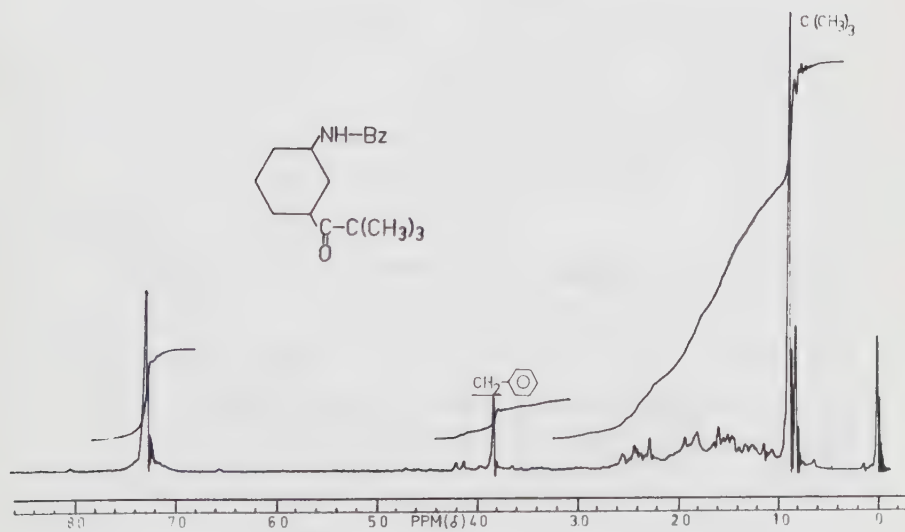
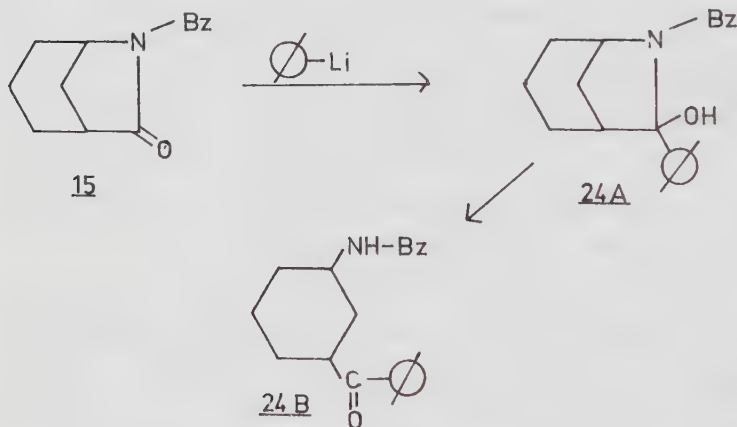


Abb. 13: ¹H-NMR-Spektrum von **23B** (in CDCl₃)

3.2.10 Umsetzung des Lactams 15 mit Phenyllithium zu 24

Wie im vorigen Beispiel konnte auch hier die Stabilisierung des α -Carbinolamins 24A nur zum Aminoketon 24B führen. Auch dieses Rohprodukt ließ sich nicht destillieren, ohne daß dabei Polymerisation eintrat.



Im IR-Spektrum zeigt das Aminoketon 24B eine starke Absorption bei 1680 cm^{-1} und eine schwache Bande bei 1643 cm^{-1} . Die schwache Bande wurde wie schon im letzten Abschnitt einer Carbonyl-Amin-Wechselwirkung zugeschrieben. Bei der jeweiligen Salzbildung verschwand die Bande.

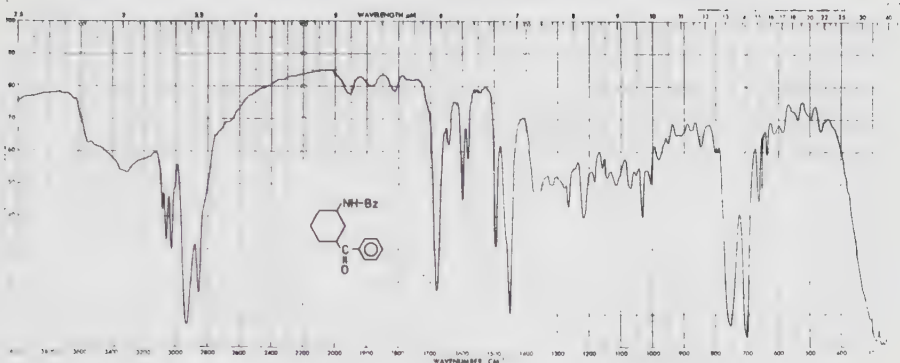


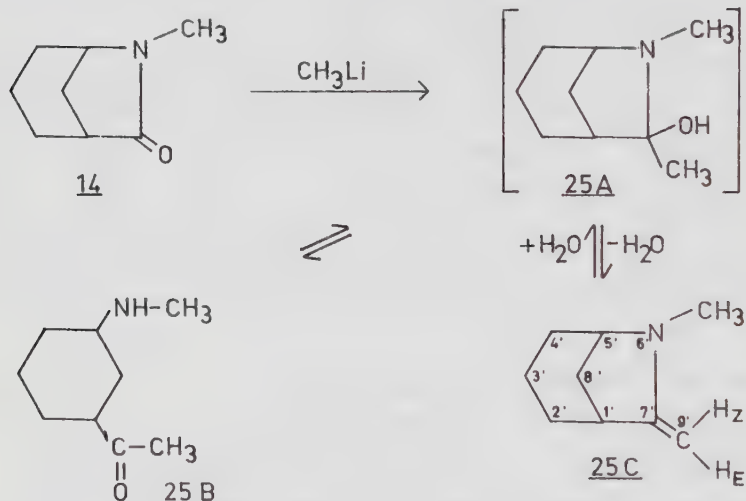
Abb.14: IR-Spektrum von 24B (Film)

Das Oximhydrochlorid 24Ba, das Oxalat 24Bb und das Perchlorat 24Bc bestätigten die Struktur des Aminoketons. Das ¹H-NMR-Spektrum zeigte, daß das Rohprodukt etwas unreinigt war. Die Aromatenprotonen der Benzyl- und Phenylgruppe traten bei $\delta = 7,2-8,0$ und die Methylenprotonen als Singulett bei $\delta = 3,80$ auf.

3.2.11 Umsetzung des Lactams 14 mit Methyllithium zu 25

Bei den folgenden beiden Umsetzungen des N-Methyllactams 14 sollte untersucht werden, ob eine Beeinflussung des Gleichgewichts durch Änderung der Raumerfüllung des N-Sub-

stituenten möglich ist. Die Umsetzungen wurden in der bisher beschriebenen Weise durchgeführt.



Das IR-Spektrum des destillierten farblosen Produkts zeigte eine starke Bande bei 1642 cm^{-1} , die dem Enamin 25C zugeordnet wurde. Eine schwache Bande bei 1710 cm^{-1} sollte einen vergleichsweise geringen Anteil an Aminoketon 25B erwarten lassen. Eine Absorption bei 3100 cm^{-1} sollte charakteristisch für endständige Methylengruppen sein (57,58), wie sie im Enamin 25C auftreten.

57) D.H.WILLIAMS und I.FLEMING: Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, S.54, G.Thieme Verlag, Stuttgart 1971

58) Ref.56, S.24

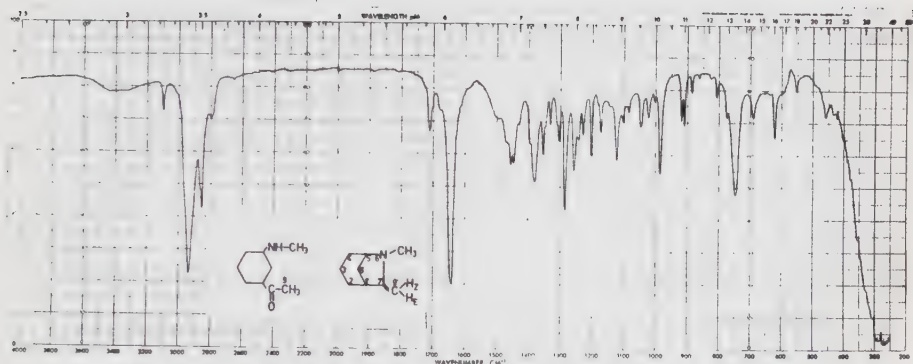


Abb.15: IR-Spektrum von 25 (Film)

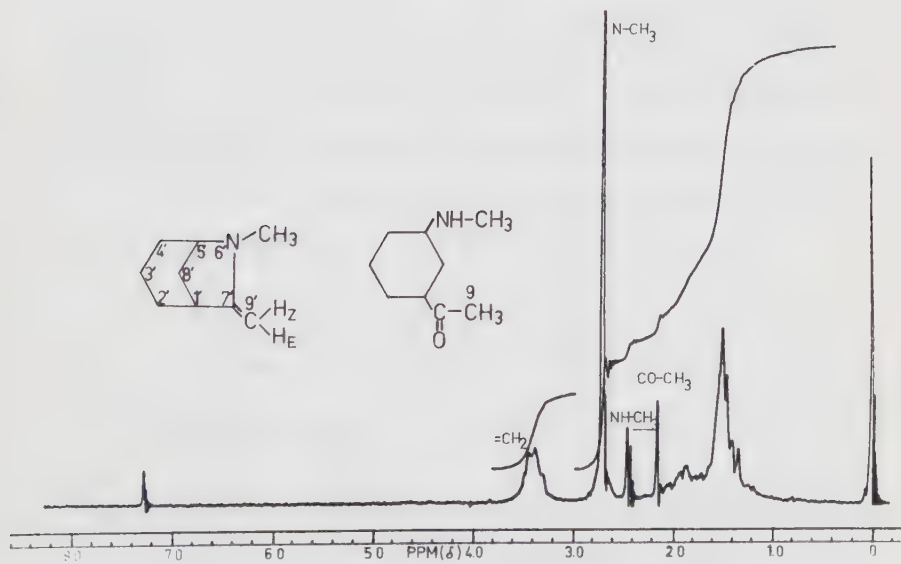


Abb.16: ^1H -NMR-Spektrum von 25 (in CDCl_3)

Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt bei $\delta = 3,43$ und $\delta = 3,36$ zwei Singulett, die den beiden Vinylprotonen $9'\text{-H}_Z$ und $9'\text{-H}_E$ zugeordnet wurden. Bei $\delta = 2,67$ erscheint ein Singulett für die N-Methylprotonen des Enamins 25C, während das schwächere Signal bei $\delta = 2,43$ den N-Methylprotonen des Aminoketons 25B zugeordnet wurde. Wie schon bei Verbindung 16B (s.S.28) erscheinen die Methylprotonen am C-9 des Aminoketons als Singulett bei $\delta = 2,13$. Beim Austausch mit D_2O verschwinden die Signale bei $\delta = 3,43$ und $3,36$ sowie bei $\delta = 2,67$ und $\delta = 2,13$, während das Signal $\delta = 2,43$ für die Methylgruppe des deuterierten Aminoketons sich verstärkt hat. Diese Erscheinung wurde beim Aminoketon 16B ausführlich erläutert.

Zur quantitativen Bestimmung des Gleichgewichts wurde die Gleichung (s.S.34) herangezogen, mit der aus dem Integral des ^1H -NMR-Spektrums genauere Aussagen über Enamin- bzw. Aminoketonanteil gemacht werden konnten.

$$x + y = 1$$

$$15x + 17y = \frac{I_{\text{ges}}}{H}$$

$$I_{\text{ges}} = 144 \text{ mm}$$

$$3yH = I_y$$

$$I_y = 4,5 \text{ mm}$$

Danach ergeben sich für obiges Gleichgewicht 15 % Aminoketon 25B und 85 % Enamin 25C.

Die ebenfalls durchgeführte Elementaranalyse konnte dieses Ergebnis bestätigen.

	ber. für <u>25B</u>	ber. für <u>25C</u>	ber. für 15% <u>25B</u> + 85% <u>25C</u>	gef.
C	69,63	78,78	77,41	77,28
H	11,04	11,02	11,02	11,03
N	9,02	10,20	10,02	9,89

Mit Perchlorsäure bildete sich in quantitativer Ausbeute das Imoniumperchlorat 25Ca. Auf die bisher regelmäßig dargestellten Derivate Oxalat und Oximhydrochlorid wurde in diesen beiden Fällen verzichtet, da hier hauptsächlich die Verteilung des Basengleichgewichts interessierte. Eine Diskussion des Ergebnisses erfolgt später.

HOYER ¹⁰⁾ hatte das Aminoketon 25B auf unabhängigem Weg ausgehend von 3-Methylamino-acetophenon hergestellt. Die physikalischen Daten und die IR-Spektren beider Verbindungen waren identisch, womit ein weiterer Beweis für das Vorliegen eines echten Gleichgewichts gegeben war.

3.2.12 Umsetzung des Lactams 14 mit Benzylolithium zu 26

Die Darstellung erfolgte wie schon bei Verbindung 22 beschrieben. Das IR-Spektrum der destillierten Base zeigt eine starke Absorption bei 1622 cm^{-1} , die dem Enamin 26C zugeordnet wurde.

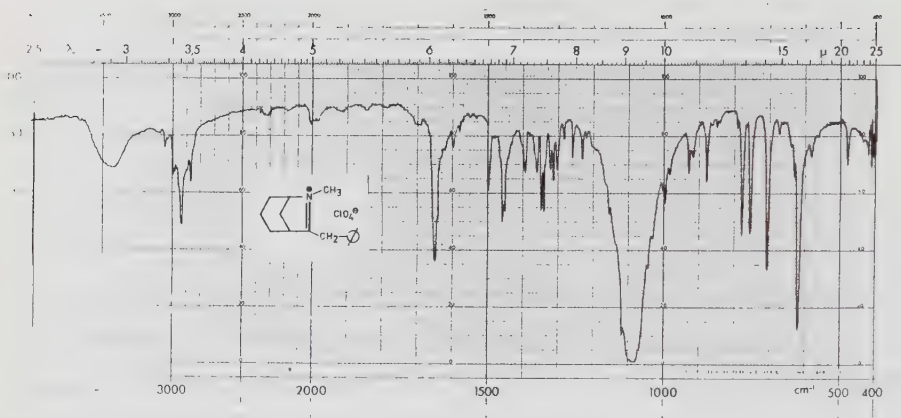


Abb. 17: IR-Spektrum von 26Ca (KBr)

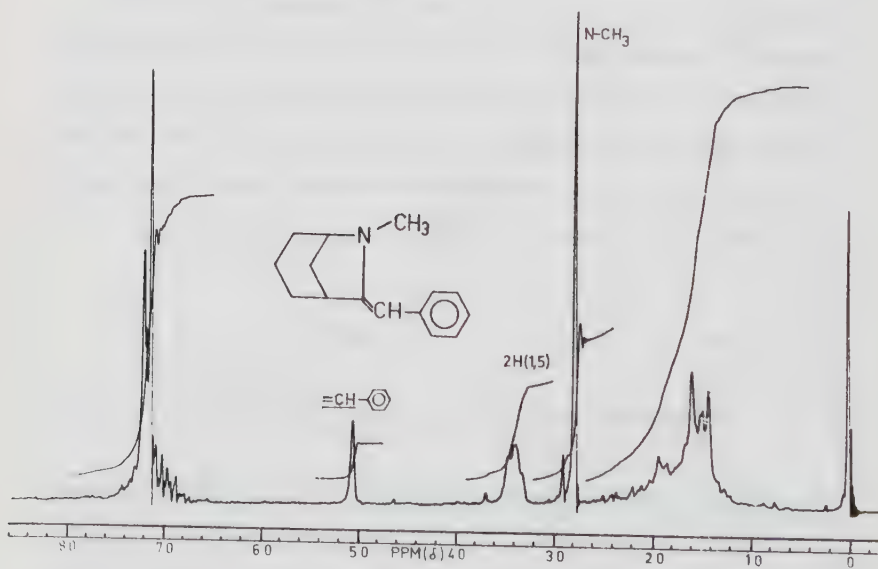
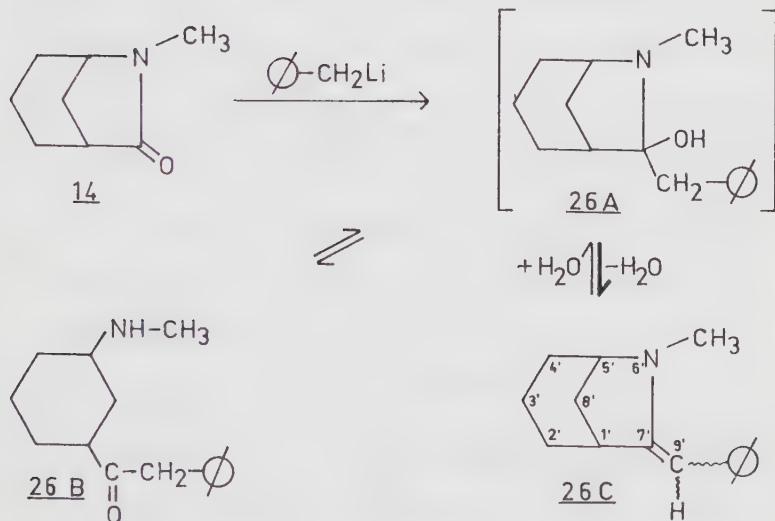


Abb. 18: ^1H -NMR-Spektrum von 26 (in CDCl_3)

Im ^1H -NMR-Spektrum erscheint das Vinylproton der Benzyliden-
gruppe als Singulett bei $\delta = 5,03$. Ein breites Multiplett
bei $\delta = 3,43$ ist den Brückenkopfprotonen H-1' und H-5' zu-
zuordnen, während die N-Methylprotonen als Singulett bei
 $\delta = 2,77$ erscheinen.



Spektroskopisch läßt sich ein mögliches Auftreten des Aminoketons nicht nachweisen. Mit Perchlorsäure entsteht quantitativ das Imoniumperchlorat 26Ca, das im IR-Spektrum (Abb.17, S.62) für $C=N^+$ 2 Banden bei 2010 und 1650 cm^{-1} aufweist.

3.2.13 Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse

Die Umsetzungen der Lactame 14 und 15 mit primären und sekundären Alkylolithiumverbindungen führten alle zu dem schon erwähnten Gleichgewicht zwischen α -Carbinolamin A, Aminoketon B, Enamin C und Wasser (Tab.S.65). Wasser und α -Carbinolamin waren nur in geringer, spektroskopisch nicht nachweisbarer Menge vorhanden, weshalb sie bei der quantitativen Berechnung auch vernachlässigt wurden.

Dennoch ließ sich die Zwischenstufe als α -Carbinolamin dadurch beweisen, daß es möglich war, durch verschiedene Salzbildung und Oximierung das Gleichgewicht auf die Seite des Aminoketons B oder des Enamins C zu verschieben. Zusätzlich zeigten die ^1H -NMR-Spektren der jeweiligen Oxalate (s.Abb.4), daß ein D_2O -Austausch der Alkylprotonen nur über die Stufe des α -Carbinolamins verlaufen konnte.

Die Umsetzung der Lactame mit Benzylolithium führten zum Enamin, da dieses durch ein konjugiertes System stabilisiert ist. Aber auch hier sollte man von einem Gleichgewicht sprechen, da durch Oximierung und Oxalatbildung die Verschiebung zum Aminoketon möglich war.

Anders verhielt es sich bei den Reaktionen mit Verbindungen, denen ein α -Wasserstoffatom fehlt, mit Phenyl- und tert. Butyllithium. In diesen Fällen konnten nur die entsprechenden Aminoketone erhalten werden. Dennoch spricht das Auftreten einer zweiten Bande in den IR-Spektren für das Vorhandensein einer Carbonyl-Amin-Wechselwirkung.

THON ⁴⁵⁾ konnte bei analogen Umsetzungen am Isochinuclidin-System eine Abhängigkeit zwischen Produktverteilung und Größe des eingeführten Alkylrestes nachweisen. Dort verringerte sich der Enaminanteil der entsprechenden Isopropylverbindung auf 50 %.

Tab.III: Reduktive Alkylierungen der Lactame 14 und 15

R ¹	R ²	Produkt	Anteil an	
			Amino- keton B	Enamin C
Benzyl	Methyl	<u>16</u>	25 %	75 %
"	Isopropyl	<u>17</u>	10 %	90 %
"	n-Butyl	<u>18</u>	15 %	85 %
"	tert.- Butyl	<u>23</u>	100 %	-
"	Phenyl	<u>24</u>	100 %	-
"	Benzyl	<u>22</u>	-	100 %
CH ₃	Benzyl	<u>26</u>	-	100 %
CH ₃	Methyl	<u>25</u>	15 %	85 %

Bei diesen in obiger Tabelle angegebenen Beispielen konnte eine solche Abhängigkeit nicht beobachtet werden. Bei allen Umsetzungen lag der Enaminanteil bei ca.80 %.

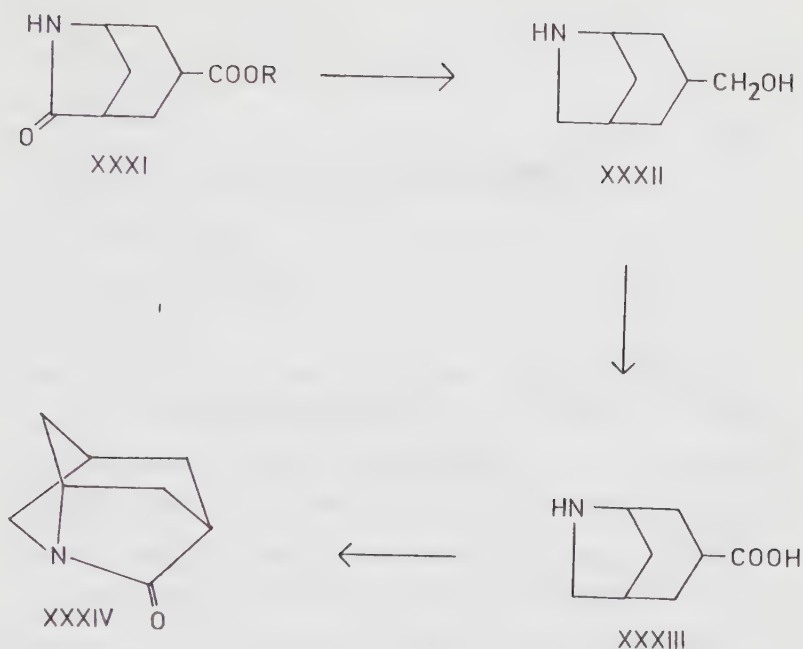
Keinen wesentlichen Einfluß auf die Produktverteilung scheint, soweit untersucht, auch die Größe des N-Substituenten zu haben, denn zwischen 16 und 25 ist kein signifikanter Unterschied in der Produktverteilung zu erkennen.

4. Versuche zur Darstellung 3-substituierter Verbindungen des 6-Azabicyclo(3.2.1)octans

4.1 Cyclisierungsversuche ausgehend von 5-Nitroisophthal- säure (27) durch katalytische Hydrierungen

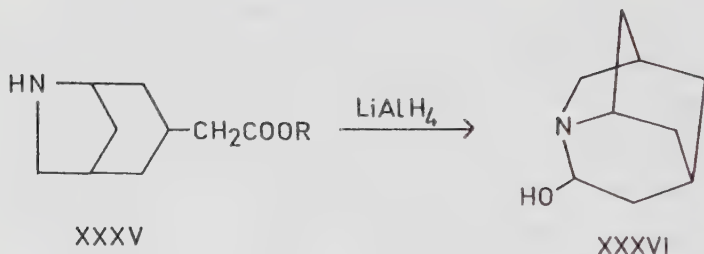
In den folgenden Abschnitten werden Versuche beschrieben, um zu Verbindungen zu gelangen, die in 3-Stellung des 6-Azabicyclo(3.2.1)octan-Systems Substituenten tragen, die eine Brückenbildung zum Stickstoff ermöglichen.

Das 3-substituierte Lactam XXXI soll zum bicyclischen Aminoalkohol XXXII reduziert, dieser mit einem Oxidationsmittel wie z.B. Chromsäure zur Aminosäure XXXIII oxidiert werden. Schließlich soll der Ringschluß zum tricyclischen System XXXIV versucht werden. An einem solchen tricyclischen



System XXXIV sollte geprüft werden, ob und in welchem Ausmaß eine Carbonyl-Amin-Wechselwirkung besteht.

Schließlich sollte versucht werden, ausgehend von einem 6-Azabicyclo(3.2.1)octan-System, das in 3-Stellung eine Esterfunktion trägt XXXV, durch Reduktion mit LiAlH_4 ein tricyclisches, stabiles α -Carbinolamin XXXVI darzustellen (s.nachfolgendes Formelschema).



Anknüpfend an Hydrierversuche aus dem ersten Teil dieser Arbeit (s.Kap.3.1), wurde 5-Nitroisophthalsäure (27) als geeignete Ausgangsverbindung ausgewählt. WILLSTÄTTER ⁵⁹⁾ und ZYMALKOWSKY ⁶⁰⁾ beobachteten eine schwere Hydrierbarkeit von Isophthalsäure mit Platin als Katalysator. Da andererseits im Rahmen dieser Arbeit 3,5-Dinitrobenzoesäure mit Erfolg mit Ru/C hydriert wurde (s.Tab.II), war diesem als Katalysator der Vorzug zu geben.

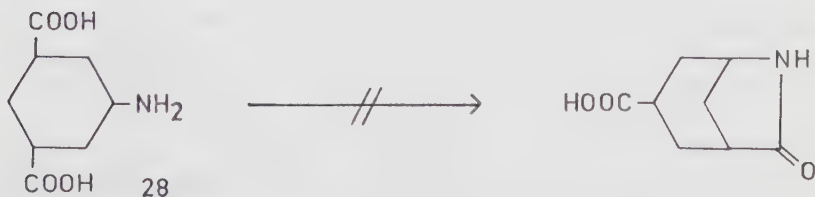
Begonnen wurden die Hydrierungen von 27 mit Äthanol und Wasser (1:1) als Lösungsmittel, einem Druck von 80 at und einer Temperatur von 100°C. Nach der Aufarbeitung zeigte das ¹H-NMR-Spektrum des kristallinen Produkts noch einen nicht unerheblichen Anteil an Aromaten. Deshalb wurde im nächsten Ansatz bei sonst gleichen Bedingungen der Druck auf 175 at erhöht. Die Spektren des Rohprodukts zeigten, daß die Kernhydrierung quantitativ verlaufen war. Nach dem

59) R.WILLSTÄTTER und D.JAQUET, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 51, 767 (1918)

60) Ref.19, S.186

Umkristallisieren einer Probe aus Wasser wurde die 5-Amino-cyclohexandicarbonsäure-(1,3) (28) in 95 proz. Ausbeute erhalten.

Das IR-Spektrum (KBr) zeigte die für Aminosäuren typische schlechte Auflösung mit breiten Banden im Bereich der C-H-Schwingungen und im Carbonylbereich, weshalb eine genaue Zuordnung nicht möglich war. Die Struktur wurde durch einen später daraus hergestellten Ester bestätigt. Da die entsprechende Monocarbonsäure 2 (s.S.10) sich gut zum Lactam cyclisieren ließ, wurde versucht, 28 thermisch zum 3-substituierten Bicyclus zu cyclisieren. Hierzu wurde das gereinigte Produkt vorsichtig bis zum Schmelzen erhitzt, wobei Wasserdampf und zum Teil auch Ammoniak (Geruch) entwich. Der erkaltete Kristallkuchen stellte sich laut Dünnschichtchromatogramm als Gemisch von mindestens 4 Substanzen heraus. Nach vergeblichen Versuchen, diese Substanzen chromatographisch oder durch fraktionierte Kristallisation zu trennen, wurde dieser Weg der Cyclisierung abgebrochen.



Um eventuell doch zu einem thermisch cyclisierbaren Produkt zu gelangen, das sich vielleicht auch besser reinigen ließe, wurde zunächst einmal der Diäthylester von 28 hergestellt, der dann cyclisiert werden sollte.

Die Veresterung von 28 wurde in der üblichen Weise mit konz. Schwefelsäure als Katalysator und mit abs. Äthanol durchgeführt. Es zeigte sich jedoch bei der Aufarbeitung, daß der Diester zum einen alkalilabil war und zum anderen die Ausbeute unterhalb 20 % lag. Um diese Ergebnisse zu verbessern, wurde als Katalysator zusätzlich Oleum (65 % SO_3) verwendet, die Reaktionsdauer auf 4 Tage erhöht und beim Aufarbeiten mit Bicarbonat alkalisiert. Diese Methode brachte wesentlich bessere Ausbeuten an Diester 29, dessen Struktur durch das Hydrochlorid gesichert wurde.

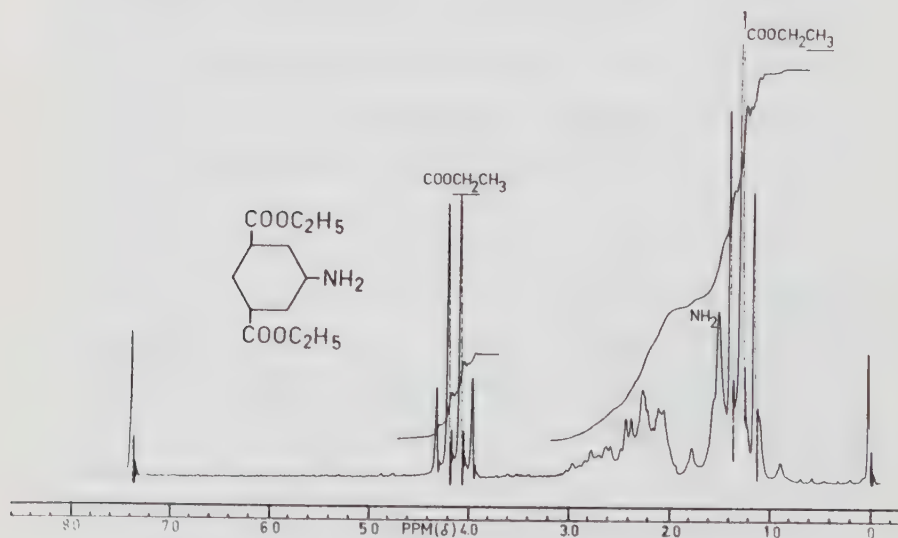
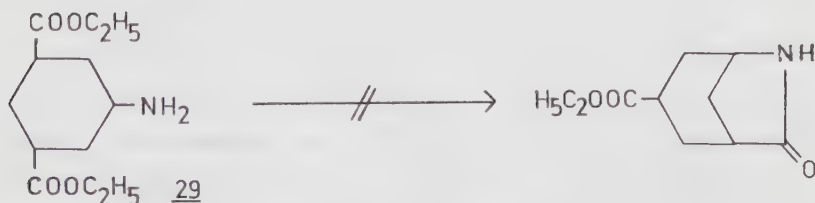


Abb. 19: ^1H -NMR-Spektrum von 29 (in CDCl_3)

Das IR-Spektrum (Film) der destillierten Base 29, die ebenso wie die Säure 28 bisher nicht in der Literatur beschrieben war, zeigte eine Absorption bei 1727 cm^{-1} für beide Estergruppierungen und zwei korrespondierende Banden bei 3440 cm^{-1} bzw. 3540 cm^{-1} für die Aminogruppe.

Das ^1H -NMR-Spektrum in CDCl_3 zeigt ein Quartett bei $\delta = 4,13$ für die Methylenprotonen beider Estergruppen, während die Methylprotonen als Triplett bei $\delta = 1,23$ auftreten. Die mit D_2O austauschbaren Protonen der Aminogruppe treten als Singulett bei $\delta = 1,50$ auf.

Bei dem Versuch zur Cyclisierung von 29 wurde genauso wie bei der Säure verfahren. Eine Aufklärung der Endprodukte ließ sich jedoch auch hier nicht durchführen, da das schwarze, hochviskose Produkt aus vielen nicht zu trennenden Substanzen bestand.



Anscheinend ist auch diese Cyclisierung im Gegensatz zum 3-substituierten Amin 2 von Nebenreaktionen begleitet, die ein Isolieren des erwünschten Produkts erschwerten bzw. unmöglich machten.

Im Rückblick auf die Hydrierversuche mit 3,5-Dinitrobenzoesäure bzw. deren Ester (10 und 4), bei denen durch Erhöhung des Drucks und vor allem der Temperatur neben Kernhydrierung auch Cyclisierung eingetreten waren, schien es sinnvoll, mit höherem Druck und höherer Temperatur zu arbeiten. Der nächste Versuch mit 27 wurde deshalb bei 180 at und 150°C Temperatur und bei einer verlängerten Dauer von 43 h durchgeführt. Nach der Aufarbeitung blieb ein hochviskoses Öl, das sich sehr schlecht destillieren ließ. Selbst die einzelnen Fraktionen zeigten dünnschichtchromatographisch jeweils drei und mehr verschiedene Substanzen, weshalb auf eine Aufklärung verzichtet wurde.

Vielleicht waren die hier gewählten Bedingungen zu extrem, weshalb in einem weiteren Versuch zwar eine Temperatur von 150°C, aber nur ein Druck von 110 at gewählt wurde. Nach der üblichen Aufarbeitung verblieb als Rohprodukt ein nahezu farbloses Öl. Da in Äthanol als Lösungsmittel gearbeitet wurde, lag die Vermutung nahe, daß zumindest ein Teil des Endprodukts als Äthylester vorliegen könnte. Da das Rohprodukt dünnschichtchromatographisch aus mindestens drei Substanzen bestand und in Wasser alkalisch reagierte, wurde es mit Äther extrahiert, um eine eventuelle Vortrennung zu erreichen. Da eine abschließende Trennung dieser basischen Fraktion durch Destillation ohne Erfolg blieb, wurde das Gemisch mit Hilfe der Säulenchromatographie getrennt. Es wurden das 3-substituierte bicyclische Lactam 30 in ca. 20 proz. Ausbeute und der N-alkylierte Diester 31 in ca.

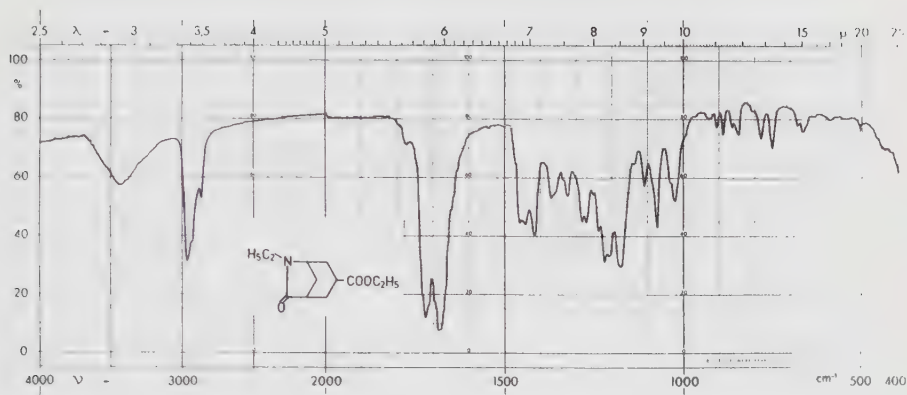


Abb.20: IR-Spektrum von 30 (Film)

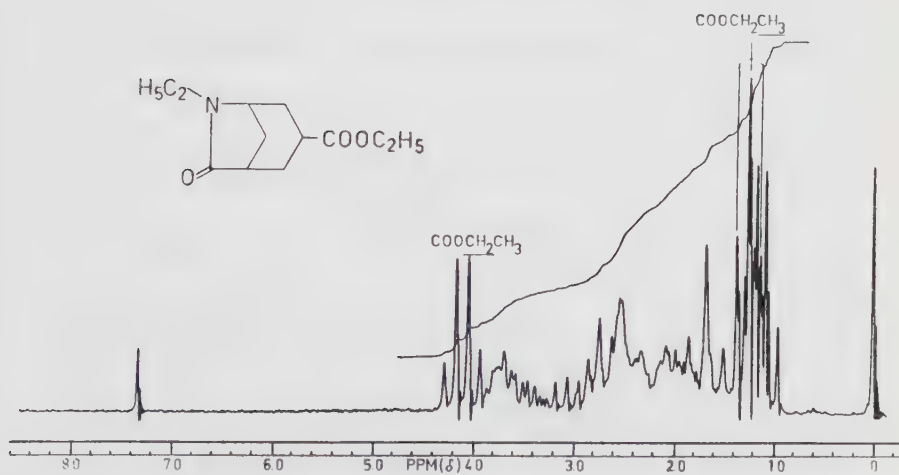
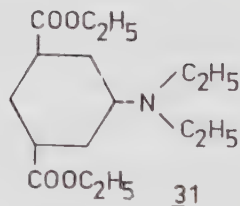
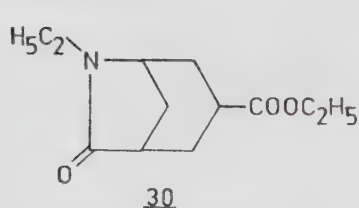


Abb.21: ^1H -NMR-Spektrum von 30 (in CDCl_3)

30 proz. Ausbeute isoliert und die Struktur durch Spektren und Elementaranalyse gesichert.



Verbindung 30 zeigte im IR-Spektrum eine Absorption bei 1682 cm^{-1} für das Lactam und eine Absorption bei 1720 cm^{-1} für die Estergruppe.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in CDCl_3 treten die Methylenprotonen des Esters bei $\delta = 4,12$ auf. Im Bereich zwischen $\delta = 2,8-3,8$ erscheinen die Methylenprotonen der N-Äthylgruppe wegen eines Diastereotopie-Effekts als Multiplett. Die Signale der Methylgruppen der Äthylreste der Ester- und Aminofunktion überlagern sich im Bereich zwischen $\delta = 1,0-1,4$.

Der Aminoester 31 zeigte im IR-Spektrum eine Absorption bei 1718 cm^{-1} für die Estergruppe.

Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in CDCl_3 erscheinen die Methylenprotonen der Estergruppierung als Quartett bei $\delta = 4,15$, während ebenfalls als Quartett die Methylenprotonen der N-Äthylgruppe bei $\delta = 2,58$ auftreten. Die jeweils korrespondierenden Methylprotonen zeigen ein Triplett bei $\delta = 1,23$ für den Ester und bei $\delta = 1,03$ für den Äthylrest.

Die nach dem Ausäthern verbliebene wässrige Phase wurde i.Vak. eingedampft und das verbleibende Rohprodukt ebenfalls mittels Säulenchromatographie getrennt. Als einziges

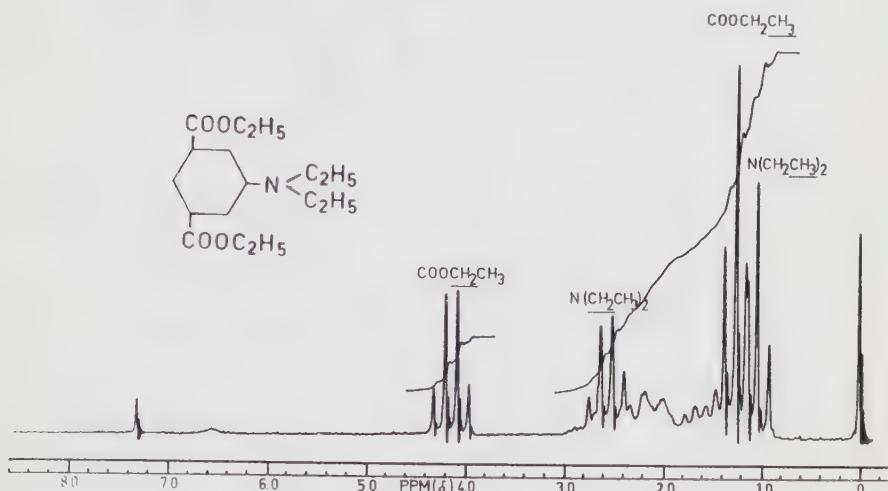


Abb.22: ^1H -NMR-Spektrum von **31** (in CDCl_3)

definiertes Produkt konnte in ca. 15 proz. Ausbeute (bezogen auf 5-Nitroisophthalsäure (**27**)) die bicyclische Lactam-carbonsäure **32** isoliert werden. Das als Kristallbrei anfallende Produkt wurde aus Toluol umkristallisiert und die Struktur ebenfalls durch IR- und ^1H -NMR-Spektren sowie elementaranalytisch gesichert.

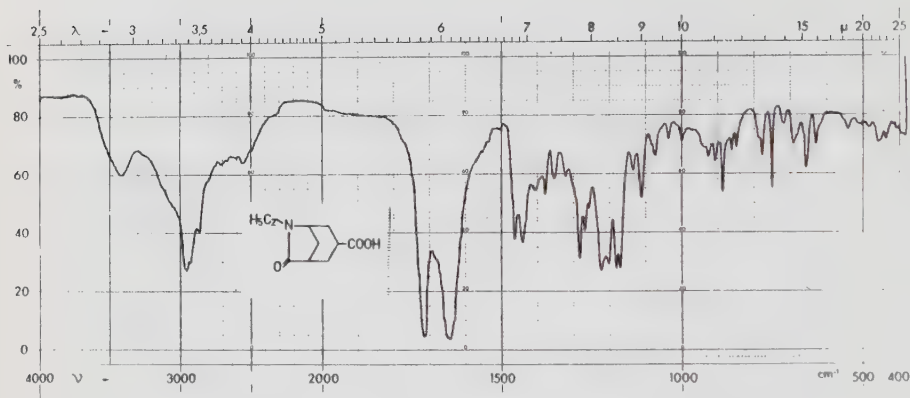


Abb.23: IR-Spektrum von 32 (in KBr)

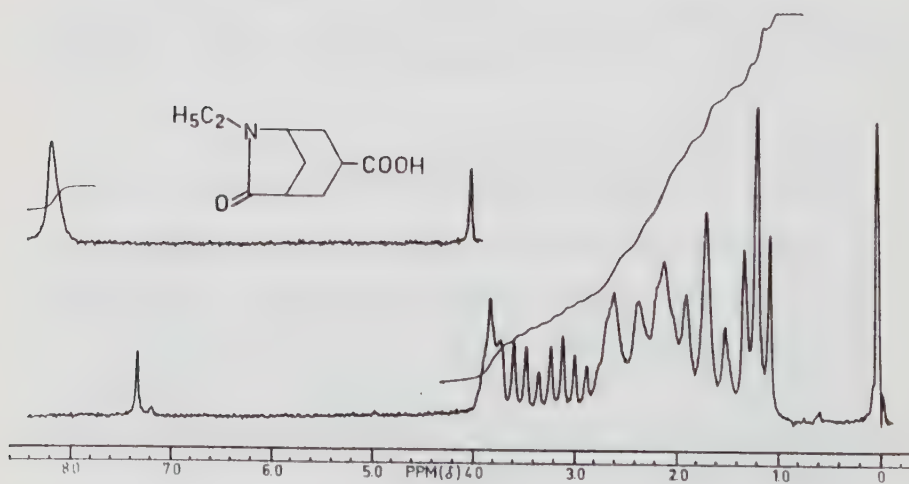
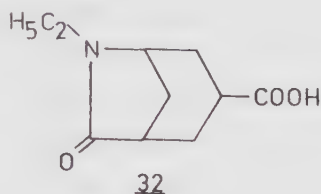


Abb.24: ¹H-NMR-Spektrum von 32 (in CDCl₃)

Das IR-Spektrum (KBr) zeigte zwei Banden im Carbonylreich, bei 1715 cm^{-1} für die Carbonsäure und bei 1645 cm^{-1} für das Lactam.



Im ^1H -NMR-Spektrum tritt das Proton der Carbonsäure im Offset bei $\delta = 11,54$ als Singulett auf und ist mit D_2O austauschbar. Wegen eines Diastereotopie-Effekts treten die Methylenprotonen der N-Äthylgruppe zwischen $\delta = 3,0$ und $4,0$ als Multiplett auf, wie es schon bei 30 beobachtet wurde.

Die Ergebnisse dieses Versuchs haben gezeigt, daß eine Erhöhung der Hydriertemperatur auf 150°C eine vorher nicht aufgetretene Cyclisierung bewirkt hatte. Gleichzeitig aber trat bei allen drei isolierten Verbindungen eine unerwünschte Alkylierung der Aminogruppe auf ^{61,62}). Ziel dieser Versuchsreihe war jedoch die Synthese 3-substituierter Bicyclen mit sekundärer Stickstofffunktion. Eine gezielte Entalkylierung würde beträchtliche Schwierigkeiten mit sich bringen.

61) Ref.19, S.286

62) J.TONNIS, T.A.WNUK, J.DOLAN und P.KOVACIC, J.Org.Chem. 6, 766 (1974)

Auch die Hydrierung in einem Gemisch von Äthanol und Wasser (1:1) erbrachte in 30 proz. Ausbeute ebenfalls nur die Verbindung 30.

Um die störende Aminalkylierung zu umgehen, wurden in zwei weiteren Ansätzen Lösungsmittel verwendet, die eine Aminalkylierung ausschlossen. Es wurde einmal in Dioxan und ein anderes Mal in Tetrahydrofuran unter sonst gleichen Bedingungen hydriert. Nach der Aufarbeitung stellte sich jedoch in beiden Fällen heraus, daß eine Vielzahl von Nebenreaktionen abgelaufen waren. Die einzelnen Rohprodukte bestanden nach Gas- bzw. Dünnschichtchromatogrammen aus 10-12 Produkten, deren Aufklärung hier wenig sinnvoll erschien. Die vorstehend beschriebenen Hydrierungsversuche sind in Tabelle IV zusammengefaßt.

4.1.1 Zusammenfassung und Diskussion der Hydrier- versuche mit 27

Aus Tabelle IV läßt sich entnehmen, daß für eine Kernhydrierung ein Mindestdruck von ca. 100 at erforderlich ist. Weiterhin wurde gezeigt, daß Cyclisierungen im Autoklaven nur bei Temperaturen von mindestens 150°C ablaufen. Bei Äthanol als Lösungsmittel fanden überwiegend Aminalkylierungen statt, gleich welche Temperatur herrschte, während bei einem Gemisch aus Äthanol und Wasser (1:1) bei

Temperaturen bis 100°C keine und bei Temperaturen um 150°C ebenfalls Aminalkylierungen auftraten.

Tab.IV: Hydrierungen von 5-Nitroisophthalsäure (27)

Ausg. Verb.	Katalysator	Lösg.-mittel	Druck	Temp.	Dauer	Ergebnis
<u>27</u>	Ru/C	Äthanol/ Wasser (1:1)	80at	100°C	8 h	keine vollst. Kernhydrierg.
<u>27</u>	Ru/C	Äthanol/ Wasser (1:1)	175at	100°C	8 h	<u>28</u> (95%)
<u>27</u>	Ru/C	Äthanol	180at	150°C	43 h	komplexes Substanzgemisch
<u>27</u>	Ru/C	Äthanol	110at	150°C	43 h	<u>30</u> <u>31</u> <u>32</u> 20%+30%+15%
<u>27</u>	Ru/C	Äthanol/ Wasser (1:1)	130at	150°C	43 h	<u>30</u> (30%)
<u>27</u>	Ru/C	Dioxan	110at	150°C	43 h	komplexes Substanzgemisch
<u>27</u>	Ru/C	THF	110at	150°C	43 h	komplexes Substanzgemisch

Ein Wechsel des Lösungsmittels zu Dioxan bzw. Tetrahydrofuran brachte eine Vielzahl von Nebenreaktionen mit sich. Es gab mehrere Gründe, die für einen Abbruch der Hydrierversuche und die Suche nach einem geeigneteren Syntheseweg für ein 3-substituiertes bicyclisches System sprachen.

1. Die Versuche haben gezeigt, daß es nicht möglich war, ein sekundäres Lactam darzustellen, sondern nur ein N-alkyliertes Lactam 30 bzw. 32. Dies hatte zur Folge, daß ein neuer Schritt der Entalkylierung zur Synthese hinzukäme,

der nach STENBERG ⁶³⁾ und BANHOLZER ⁶⁴⁾ oftmals mit zum Teil hohen Ausbeuteverlusten verbunden ist. Günstigere Ausgangsverbindungen wären 28 und 29 gewesen, bei denen Cyclisierungsversuche aber negativ verlaufen waren.

2. Der Aufwand für die Isolierung der Lactame war recht groß (Säulenchromatographie und zusätzliche Destillation).

3. Die Ausbeuten lagen im Durchschnitt unterhalb 30 %. Diese Gründe waren der Anlaß, daß nach einer neuen Schlüsselverbindung gesucht wurde.

4.2 Reaktionen des 6-Azabicyclo(3.2.1)octan-3-on (33)

4.2.1 Versuch zur Darstellung des Aminoketons 34

Das sekundäre Aminoketon 6-Azabicyclo(3.2.1)octan-3-on (34) schien als neue Ausgangsverbindung geeignet, weil der Bicyclus analog 33 (siehe 4.2.2) in wenigen Schritten zu synthetisieren sein sollte, die Reduktion eines Lactams hier entfiel und die Umsetzung der Carbonylgruppe mit geeigneten Reagenzien möglich sein sollte.

63) V.I.STENBERG, S.P.SINGH, N.K.NARAIN und S.S.PARMAR, J.Chem.Soc.,Chem.Comm. 7, 262 (1976)

64) R.BANHOLZER, A.HEUSNER und W.SCHULZ, Liebigs Ann.Chem. 12, 2227 (1975)



R = Benzyl 33

R = H 34

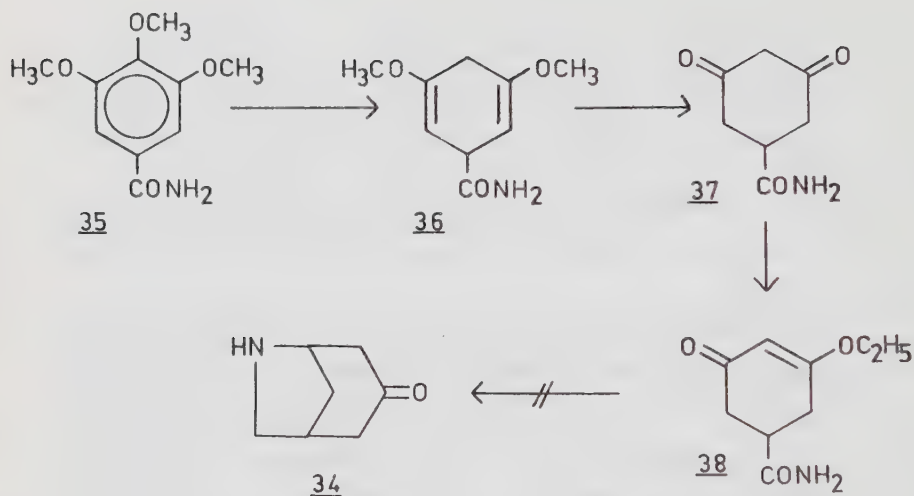
Beim Versuch zur Synthese des sekundären Aminoketons 34 wurde nach KUEHNE und LAMBERT ⁶⁵⁾ verfahren, die zur Darstellung der Vorstufe 38 3,4,5-Trimethoxybenzoesäureamid (35) durch Birch-Reduktion ^{66,67)} mit Lithiummetall in flüssigem Ammoniak zum 1,4-Dihydro-3,5-dimethoxybenzamid (36) reduzierten. Der Enoläther 36 wurde dann mit verdünnter Säure zum Diketon 37 hydrolysiert und 37 mit Äthanol zum Enoläther 38 umgesetzt. Durch Reduktion mit LiAlH_4 sollte intermediär ein α,β -ungesättigtes Keton entstehen, das auf Säurezusatz spontan zum erwünschten Aminoketon 34 cyclisieren sollte.

Stattdessen konnte bei der alkalischen Aufarbeitung nur Polymerisation festgestellt werden. Der letzte Syntheseschritt wurde noch zusätzlich in verdünnter Lösung durch-

65) M.E.KUEHNE und B.F.LAMBERT, J.Org.Chem. 81, 4278 (1959)

66) A.J.BIRCH, Quart.Rvs. 4, 69 (1950)

67) A.J.BIRCH und H.SMITH, ibid. 12, 17 (1958)



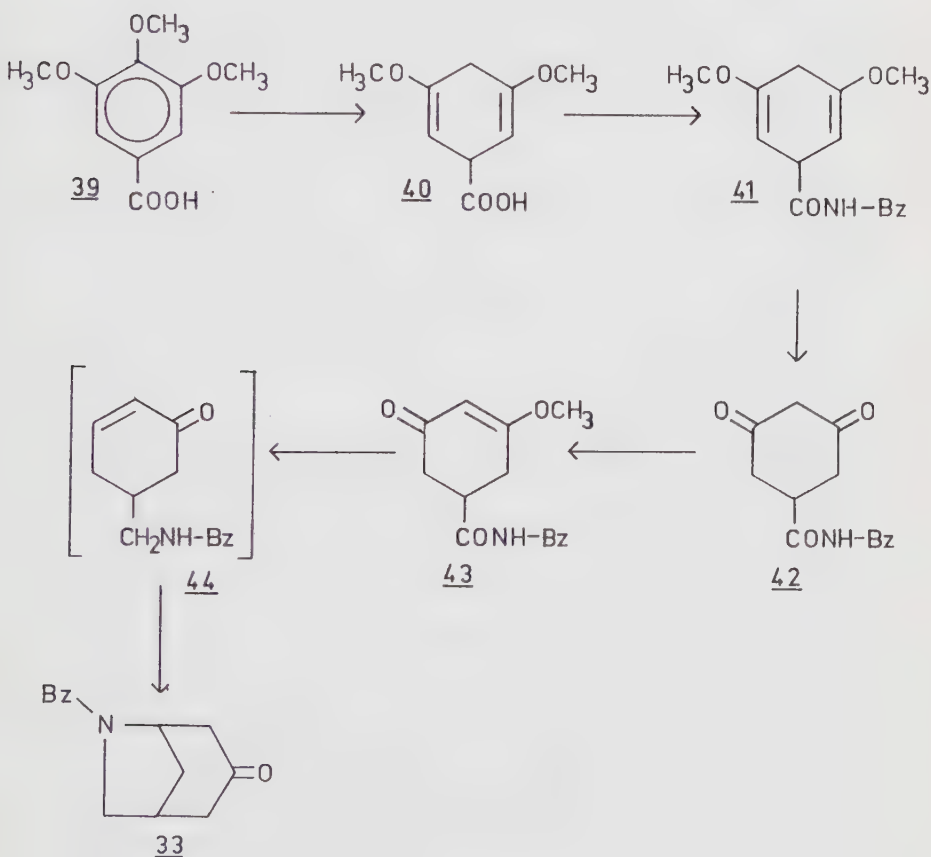
geführt und zur Cyclisierung statt Schwefelsäure dann Salzsäure verwendet, wie von FURSTOSS⁶⁸⁾ bei einer ähnlichen Verbindung beschrieben, dennoch fand immer Polymerisation statt. Da auf diesem Weg die Synthese des gewünschten sekundären Aminoketons offensichtlich nicht möglich war, wurde der Syntheseweg zum tertiären Aminoketon 33 nach GENSLER⁶⁹⁾ gewählt.

68) R.FURSTOSS, P.TEISSIER und B.WAEGELL, Chem.Comm. 1970, 384

69) W.J.GENSLER, C.D.GATSONIS und Q.A.AHMED, J.Org.Chem. 33, 2968 (1968)

4.2.2 Versuch zur Darstellung des Aminoketons 33

Ausgangsverbindung stellt die 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure 39 dar, die wiederum nach BIRCH ^{66,67)} reduziert wurde.



Die erhaltene 1,4-Dihydrobenzoesäure 40 wurde mit Benzylamin und N,N-Dicyclohexylcarbodiimid zum N-Benzylamid 41 umgesetzt. Säurehydrolyse des Enoläthers ergab das Diketon 42, das mit Methanol unter Säurekatalyse in das β -Methoxy- α,β -ungesättigte Keton 43 umgewandelt wurde. Auch hier wurde das Keton mit LiAlH_4 reduziert und über das α,β -ungesättigte Keton 44 zum 6-Benzyl-6-azabicyclo(3.2.1)octan-3-on (33) in 48 proz. Ausbeute cyclisiert.

Diese Syntheseweg war in solchen Fällen ungeeignet, in denen größere Mengen an 33 hergestellt werden mußten. Da die für größere Ansätze erforderlichen apparativen Anforderungen nicht gegeben waren (siehe präp.Teil), konnten bei der Birch-Reduktion pro Ansatz nur geringe Substanzmengen eingesetzt werden.

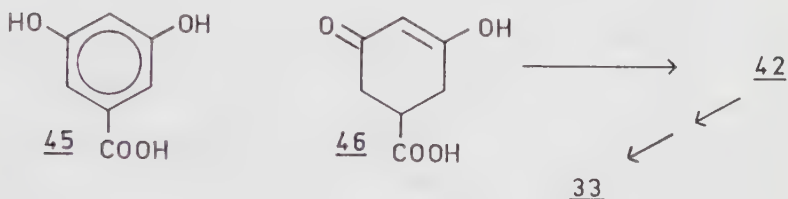
Deshalb wurde die Synthese dahingehend abgewandelt, daß zum einen die Anzahl der Stufen verkleinert und zum anderen die einzusetzende Molmenge erheblich vergrößert werden konnte.

MOKOTOFF und CAVESTRI ⁷⁰⁾ berichteten über die Hydrierung von 3,5-Dihydroxyphenylessigsäure mit $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$ als Katalysator. Die erhaltene 1,3-Cyclohexandion-5-essigsäure setzten sie in guten Ausbeuten zum Benzylamid um.

Analog zu diesem Syntheseweg wurde versucht, 3,5-Dihydroxybenzoesäure 45 mit $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$ im Autoklaven zum Diketon 46

70) M.MOKOTOFF und R.C.CAVESTRI, J.Org.Chem. 2, 409 (1974)

zu reduzieren. Dies gelang in guter Ausbeute (75 %) und hatte gegenüber der zuvor beschriebenen Synthese den Vorteil, daß hier erheblich größere Substanzmengen eingesetzt werden konnten. Die Diketosäure 46 wurde dann nach ANDERSON ⁷¹⁾ mit Chlorameisensäureisobutylester, 4-Methylmorpholin und Benzylamin umgesetzt und nach saurer Hydrolyse das Amid 42 in 61 proz. Ausbeute erhalten.



Von hier an wurde dann der bereits beschriebene Syntheseweg über 43 zum Aminoketon 33 eingeschlagen. Die Gesamtausbeute an 33 bezogen auf 45 betrug hier ca. 25 %.

Das N-benzylierte Aminoketon 33 zeigte im IR-Spektrum (KBr) im Carbonylbereich nur eine Bande bei 1710 cm^{-1} , deren Lage sich auch bei Aufnahmen in CHCl_3 bzw. CCl_4 nicht veränderte. Daraus kann gefolgert werden, daß eine Carbonyl-Amin-Wechselwirkung zwischen den beiden funktionellen Gruppen wahrscheinlich nicht besteht oder nur äußerst schwach sein dürfte.

71) G.W.ANDERSON, J.E.ZIMMERMANN und F.M.CALLAHAN, J.Amer.Chem.Soc. 89, 5012 (1967)

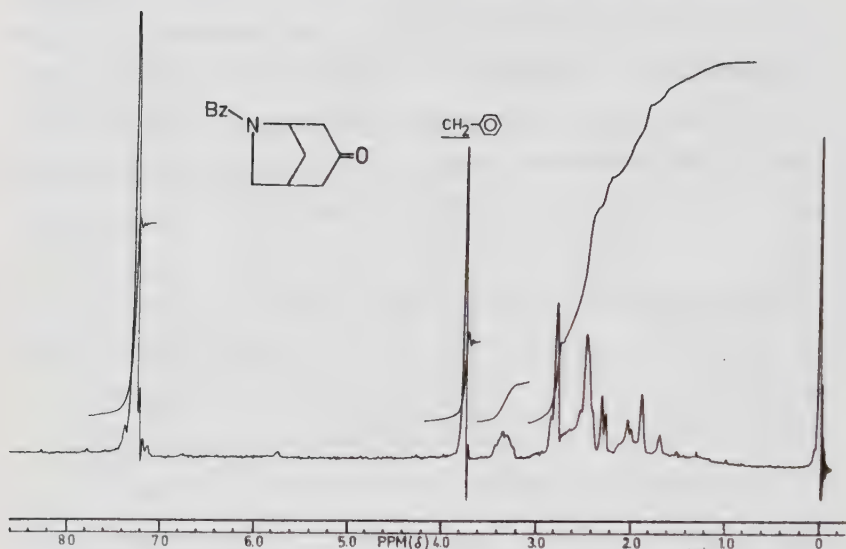


Abb.25: ^1H -NMR-Spektrum von 33 (in CDCl_3)

Das ^1H -NMR-Spektrum in CDCl_3 (Abb.25) zeigt bei $\delta = 7,22$ ein Singulett für die Aromatenprotonen und ein Singulett bei $\delta = 3,72$ für die Methylenprotonen der Benzylgruppe. Ein breites Signal bei $\delta = 3,30$ wird dem Brückenkopfproton am C-5 zugeordnet und ein weiteres Singulett bei $\delta = 2,75$ den Methylenprotonen am C-7. Die Autoren ⁶⁹⁾ ordneten dem komplexen Signal bei $\delta = 2,42$ die 4 Protonen der der Carbonylgruppe benachbarten Methylengruppe zu, während das Dublett bei $\delta = 2,24$ dem Brückenkopfproton am C-1 zugeordnet wurde. Die Methylenprotonen am C-8 treten als komplexe Signale im Bereich von $\delta = 1,80 - 2,10$ auf.

Da über die Reaktivität der Carbonylgruppe des Aminoketons 33 bisher nichts bekannt war, wurden hierzu einige Vorversuche unternommen.

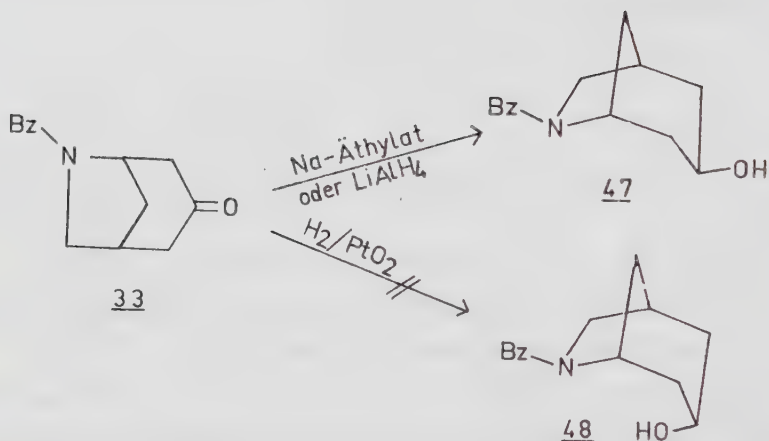
4.2.3 Versuch zur Darstellung des Aminoalkohols 47 bzw. 48

Sowohl mit LiAlH_4 als auch mit Natriumäthylat wurde der Aminoalkohol 47 in quantitativer Ausbeute erhalten, wobei die Hydroxygruppe exoständig stehen sollte.

Stereospezifische Reduktionen von Bicyclo(3.2.1)octanon-(3) hat KRAUS ⁷²⁾ durchgeführt. Auch dort führte die Reduktion mit Natriumäthylat fast ausschließlich zum exo-Alkohol, während die katalytische Reduktion mit H_2/PtO_2 quantitativ endo-Produkt lieferte.

Der Versuch, das Aminoketon 33 auf dem Weg der katalytischen Hydrierung mit PtO_2 als Katalysator zum endo-Alkohol 48 zu reduzieren, scheiterte, da nur Debenzylierung und anschließende Polymerisation stattfanden (siehe auch Versuch zur Darstellung von 34, Seite 80). Eine eindeutige Aussage, daß es sich bei dem Aminoalkohol 47 um das exo-Produkt handelt, ließ sich hier nicht machen, da zum einen der korrespondierende endo-Alkohol 48 nicht als Vergleichs-

72) W.KRAUS, Chem.Ber. 97, 2719 (1964)



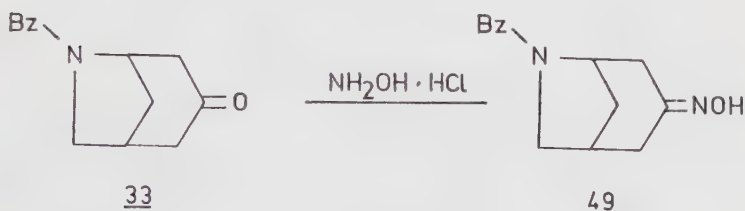
substanz zur Verfügung stand und die IR- und ¹H-NMR-Spektren nicht die eindeutige Aussagekraft hatten wie KRAUS ⁷²⁾ sie bei seinen Verbindungen gefunden hatte.

4.2.4 Versuch zur Darstellung des Oxims 49

Die Darstellung des Oxims aus dem Aminoketon 33 sollte weitere Auskunft über die Reaktivität der Carbonylgruppe geben. Dazu wurde das Aminoketon in der üblichen Weise mit Hydroxylaminhydrochlorid und Natriumacetat als Puffer versetzt und 10 h unter Rückfluß erhitzt.

Das IR-Spektrum einer entnommenen Probe zeigte jedoch, daß

der weitaus größte Anteil aus Keton bestand. Auch in einem neuen Ansatz mit ca. 70-stündiger Reaktionszeit waren erst ca. 50 % des Ketons umgesetzt. Erst nach einer Reaktionszeit von 6 Tagen war alles Aminoketon in das Oxim überführt worden. Da sich das Oxim als Hydrochlorid nicht analysenrein isolieren ließ, wurde die Base freigesetzt und destilliert. Die relativ lange Reaktionszeit, die zur Darstellung des Oxims 49 aus dem Aminoketon 33 erforderlich war, war ein Hinweis darauf, daß es sich bei diesem Keton um eine reaktionsträge Carbonylverbindung handelt.

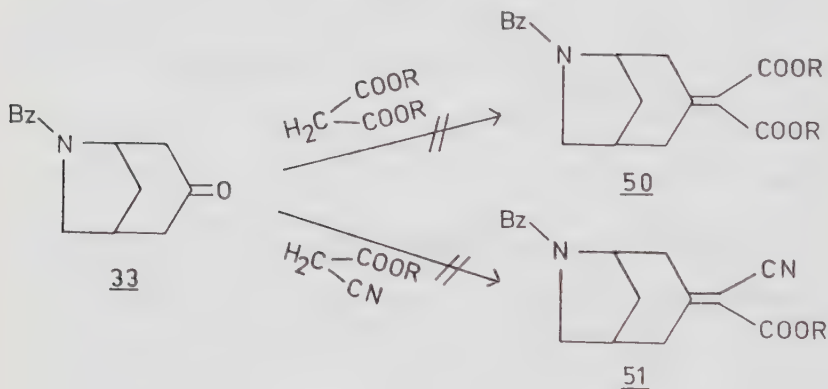


4.2.5 Versuch zur Umsetzung des Aminoketons 33 nach
KNOEVENAGEL zu 50 bzw. 51

Weiteren Aufschluß über die Carbonylaktivität des Aminoketons 33 sollten Reaktionen nach KNOEVENAGEL geben. Hierzu wurde zunächst das Keton mit Malonsäurediäthylester

nach COPE umgesetzt. Statt des zu erwartenden ungesättigten Diesters 50 wurde überwiegend Ausgangsprodukt erhalten. Das Ergebnis änderte sich auch nicht durch Verlängerung der Reaktionszeit.

Ein Austausch von Malonsäurediester gegen den reaktionsfreudigeren Cyanessigester brachte als Resultat ein Gemisch von 8 nicht weiter identifizierten Produkten.

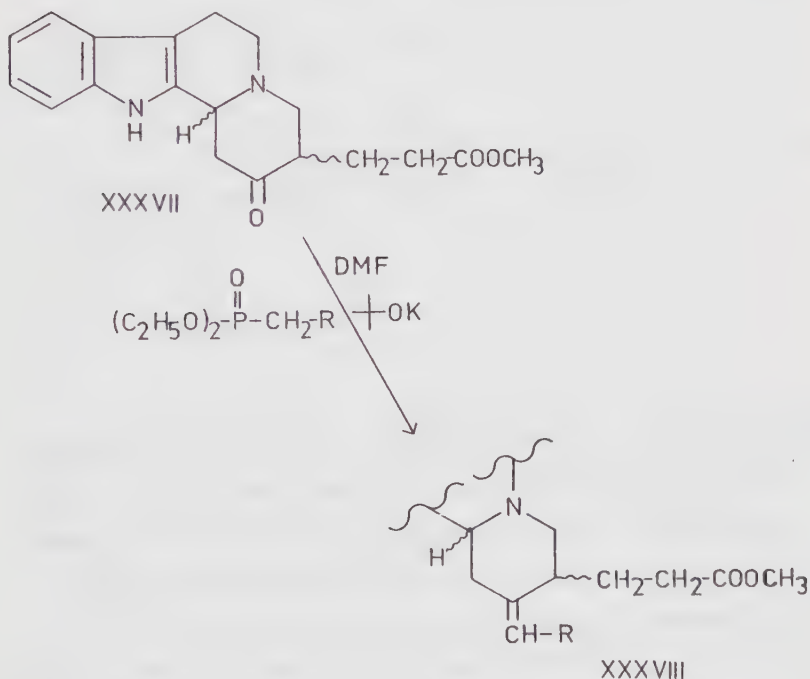


Auch bei dieser Umsetzung konnte das erwünschte Produkt 51 nicht erhalten bzw. isoliert werden.

4.2.6 Versuche zur Umsetzung des Aminoketons 33 nach

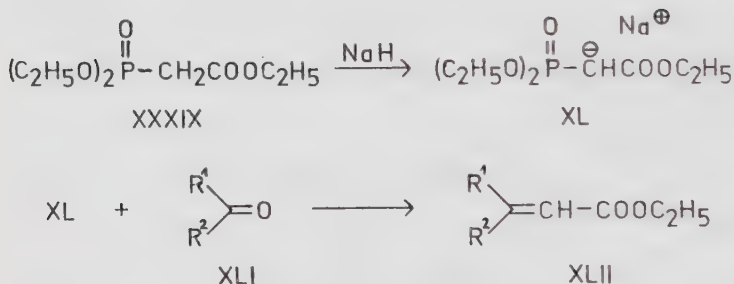
WITTIG zu 52

Zwischenstufen zur (+)-Yohimbin-Synthese nach ⁷⁴⁾(s.S.91):



Zur Darstellung ungesättigter Ester aus Ketonen haben sich Alkylphosphoniumsalze in einer Wittig-Reaktion bewährt. Sie sind häufig den Triarylphosphinmethylenen dadurch überlegen, daß sie ein breites Anwendungsgebiet bei Aldehyden und Ketonen besitzen, unter milderer Bedingungen bessere Ausbeuten liefern und außerdem viel preisgünstiger sind.

Als Beispiel für die Anwendung seien die Darstellung von Vitamin A ⁷³⁾ und die Totalsynthese des (+)-Yohimbins nach SZANTAY ⁷⁴⁾ genannt.



Nach WADSWORTH ⁷⁵⁾ wird der Phosphonsäureäthylester XXXIX zunächst mit Natriumhydrid metalliert, wobei sich das Carbanion XL bildet. Dieses wird mit dem Keton (XLI) in einem aprotischen Lösungsmittel zu dem α,β -ungesättigten Ester (XLII) umgesetzt.

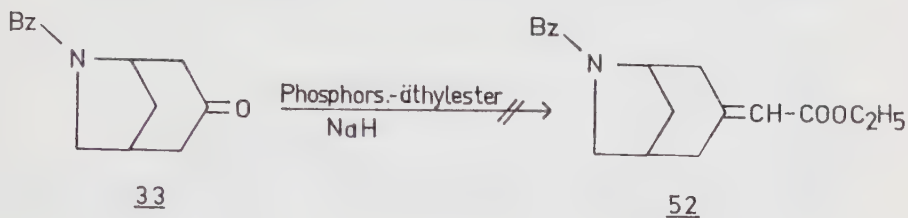
Auf das Aminoketon übertragen, hätte erwartet werden können, daß sich der α,β -ungesättigte Ester 52 bildet.

73) H.R.CHRISTEN, Grundlagen der Org.Chemie, Verlag Sauerländer, Aarau 1970, S.422

74) L.TÖKE, K.HONTY und C.SZANTAY, Chem.Ber. 102, 3248 (1969)

75) W.S.WADSWORTH, Jr. und W.D.EMMONS, J.Amer.Chem.Soc. 83, 1733 (1961)

Es konnte jedoch nur Ausgangsprodukt isoliert werden und nicht der ungesättigte Ester 52. Auch eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 15 h hatte keine Änderung des Ergebnisses zur Folge.



Bei der Niederschrift dieser Arbeit wurde von verschiedenen Autoren ^{76,77)} über die Anwendung der Wittig-Reaktion in einem Zweiphasen-System, bestehend aus Alkalilauge und Methylenchlorid, zum Teil unter Teilnahme eines Phasentransfer-Katalysators berichtet. Die Anwendungsmöglichkeiten auf das Aminoketon 33 wurden nachträglich nicht mehr geprüft.

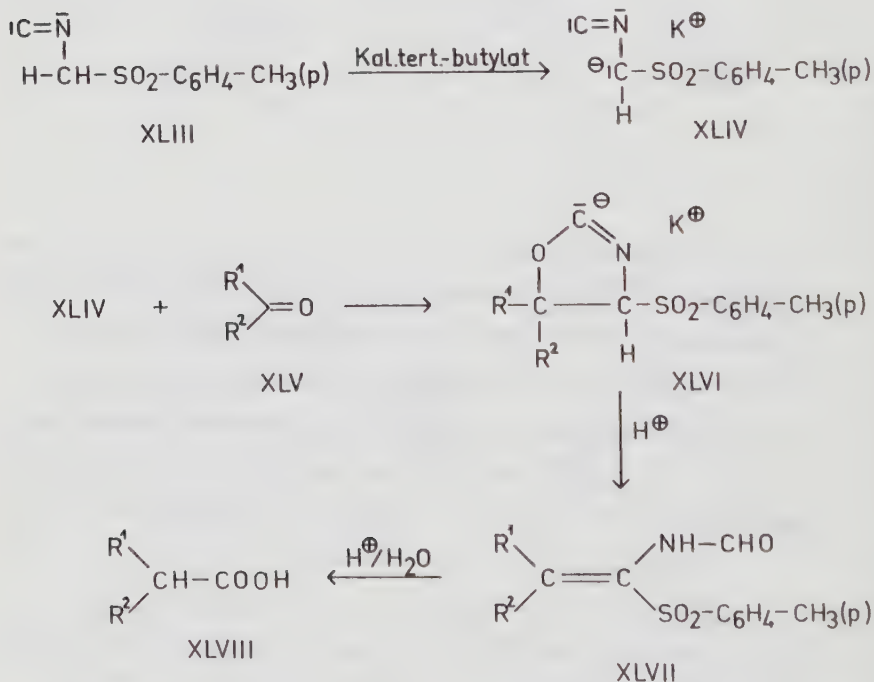
76) C.PIECHUCKI, Synthesis 1974, 869

77) M.MIKOLAJCZYK, S.GRZEJSZCZAK, W.MIDURA und A.ZATORSKI, Synthesis 1976, 396

4.2.7 Versuch zur Umsetzung des Aminoketons 33 mit

Tosylmethylisocyanid zu 53

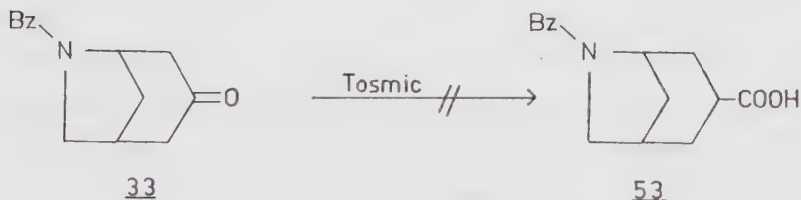
Verschiedene Autoren (78,79) berichteten in den letzten Jahren über die Umwandlungsmöglichkeit einer Carbonylverbindung in die nächsthöhere Carbonsäure. Dies geschieht mit α -metallierten Isocyaniden, hier Tosylmethylisocyanid (Tosmic).



78) U. SCHÖLLKOPF, R. SCHRÖDER und E. BLUME, Liebigs Ann. Chem. 766, 130 (1972)

Setzt man Tosylmethyilisocyanid (Tosmic) XLIII mit Kal.tert. butylat um, so entsteht das Kaliumsalz XLIV. Läßt man dieses mit einem Keton XLV reagieren, entsteht über die Stufe eines 2-metallierten Oxazolins XLVI nach Neutralisation mit Eisessig das ringoffene Formamid XLVII. Hydrolysiert man das Formamid XLVII z.B. mit 2n Salzsäure (2 h bei 120°C), so entsteht nahezu quantitativ die Carbonsäure XLVIII.

In der oben beschriebenen Weise wurde das Aminoketon 33 nach SCHÖLLKOPF ⁷⁸⁾ umgesetzt und nach Aufarbeitung ein Rohprodukt erhalten, das nach dem Dünnschichtchromatogramm aus 7 Komponenten bestand. Auf eine Trennung des Substanzgemisches wurde verzichtet. Verbindung 53 konnte auf diesem Weg nicht dargestellt werden.

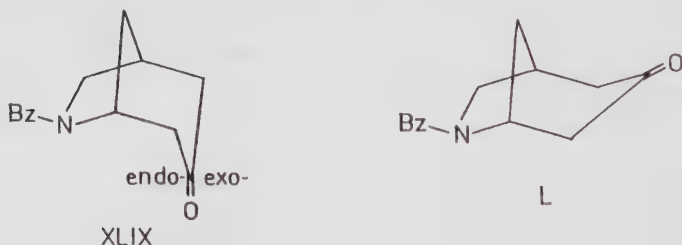


In den folgenden Abschnitten werden Versuche beschrieben, bei denen das Aminoketon 33 mit verschiedenen metallorganischen Reagenzien umgesetzt wurde.

79) O.H.OLDENZIEL und A.M.van LEUSEN, Tetrahedron Lett. 1973, 1357

4.2.8 Modellbetrachtung zum 6-Azabicyclo(3.2.1)octan- 3-on-System

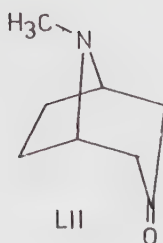
Durch eine Betrachtung des Aminoketons 33 am Kalottenmodell soll versucht werden, eine Antwort darauf zu finden, warum ein Angriff an der Carbonylgruppe erschwert ist. Das Scheitern der vorstehenden Versuche wäre damit geklärt. Für die Verbindung 33 sind zwei Konformationen denkbar, die Sesselform XLIX und die Wannenform L.



Untersuchungen an der homomorphen carbocyclischen Verbindung LI haben ergeben ^{80,81)}, daß bei einer Umsetzung mit Grignard-Reagenz der Angriff des nucleophilen Reagenzes ausschließlich von der exo-Seite her erfolgt, da die endo-Seite durch die Äthylenbrücke vollständig blockiert ist, d.h. die entstehende OH-Gruppe steht immer axial.

80) W.KRAUS, Liebigs Ann.Chem. 685, 97 (1965)

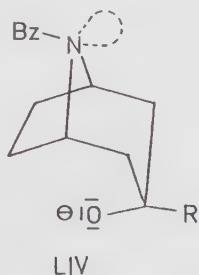
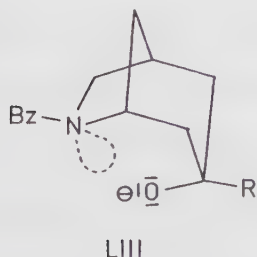
81) E.VOLPI, G.BIGGI und F.PIETRA, J.Chem.Soc. (Perkin II), 1973, 571



Entsprechende Verhältnisse liegen beim Tropinon LII vor, wo Umsetzungen mit metallorganischen Reagenzien ebenfalls ausschließlich von der exo-Seite her erfolgen ^{82,83}).

Es drängt sich die Frage auf, warum Tropinon LII sich glatt mit metallorganischen Reagenzien umsetzen läßt, das Amino-keton XLIX aber nicht oder nur unter extremen Bedingungen.

Betrachtet man den Übergangszustand einer solchen Umsetzung beider Moleküle LIII + LIV, so wird deutlich, daß es wegen einer bei Verbindung LIII durch den negativ geladenen Sauerstoff und das freie Elektronenpaar des Stickstoffs hervorgerufenen hohen Elektronendichte zur Abstoßung kommt.



Anders liegen die Verhältnisse beim Tropinon LII, wo sich in unmittelbarer Nähe des negativ geladenen Sauerstoffs kein freies Elektronenpaar befindet. Hier treten keine Behinderungen auf und die Umsetzungen verlaufen glatt.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß der Angriff eines nucleophilen Reagenzes bei allen drei Systemen (XLIX, LI, LII) von der exo-Seite erfolgt. Die Umsetzungen bei Verbindung XLIX sind dadurch erschwert, daß es durch die auftretende hohe Elektronendichte im Übergangszustand zur Abstoßung kommt. Diese Verhältnisse sind bei Verbindung LI und LII nicht gegeben.

4.2.9 Versuch zur Umsetzung des Aminoketons 33 nach

REFORMATSKY

Unter der Reformatsky-Synthese versteht man die Umsetzung α -bromierter Ester mit einer Carbonylverbindung in Gegenwart von metallischem Zink.

In diesem Fall mußte von der üblichen Arbeitsmethode abgewichen werden, weil beim Aminoketon 33 das Problem auftrat, eine mögliche Quaternierung zu umgehen. Auf dieses Problem

82) A.H.BECKETT, N.J.HARPER, A.D.J.BALON und T.H.E.WATTS, Tetrahedron 6, 319 (1959)

83) J.G.FISCHER und G.MIKITE, Acad.Chim.Sci.Hung. 68, (2), 253 (1971)

stießen auch andere Autoren ^{84,85)} mit basischen Ketonen, die ebenfalls in einer Reformatsky-Synthese umgesetzt werden sollten. Sie umgingen die Schwierigkeit dadurch, daß sie auf die Arbeitsmethode der Grignard-Reaktion zurückgriffen und das metallorganische Reagenz im voraus herstellten. Nach dieser Methode wurde das Aminoketon 33 mit dem zinkorganischen Reagenz (aus Zink und Bromessigester) umgesetzt, nach Aufarbeitung des Rohprodukts jedoch überwiegend Ausgangsmaterial isoliert.

Neuere Veröffentlichungen von RUPPERT und WHITE ⁸⁶⁾ berichteten von erheblichen Steigerungen der Ausbeuten bei Reformatsky-Synthesen in einem modifizierten Verfahren. Dabei wird ein Gemisch aus Bromessigester, Carbonylverbindung und Lösungsmittel auf eine heizbare Säule aus Zinkgranulat getropft und mit Lösungsmittel nachgespült. Obwohl nach diesem Verfahren die eingangs erwähnte Möglichkeit der Quaternierung des Aminoketons bestand, wurde ein Versuch nach dieser Vorschrift durchgeführt. Es wurde jedoch nach Aufarbeitung nur Ausgangsprodukt erhalten.

Die Darstellung eines β -Hydroxyesters aus dem Aminoketon 33 scheint auf den oben angegebenen Wegen der Reformatsky-Synthese nicht möglich.

84) C.GROB und P.BRENNEISEN, Helv.Chim.Acta 41, 1184 (1958)

85) C.B.PAGE und A.R.PINDER, J.Chem.Soc. 928, 4811 (1964)

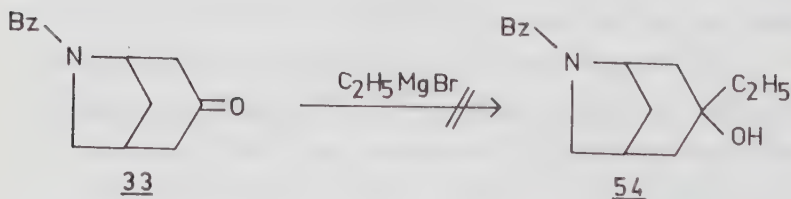
86) J.F.RUPPERT und J.D.WHITE, J.Org.Chem. 39, 269 (1974)

4.2.10 Versuch zur Umsetzung des Aminoketons 33 mit
Grignard-Reagenz zu 54

Nachdem die Umsetzungen des Aminoketons 33 mit zinkorganischen Reagenzien ohne Erfolg geblieben waren, wurde das Keton mit Grignard-Reagenz umgesetzt. Diese Umsetzung sollte weiteren Aufschluß über die Reaktivität der Carbonylgruppe geben.

Das Reagenz wurde in der üblichen Weise aus Magnesium und Alkylhalogenid in absolutem Äther als Lösungsmittel hergestellt. Nach einer Reaktionszeit von 4 h wurde ausschließlich Ausgangsprodukt erhalten, auch dann, als die Reaktionszeit auf 24 h erhöht wurde.

Statt Äther wurde im folgenden Versuch Tetrahydrofuran verwendet, die Reaktionszeit auf 48 h ausgedehnt. In allen Fällen konnte jedoch nur Ausgangsprodukt in nahezu quantitativer Ausbeute isoliert werden.



Auch hier scheinen die magnesiumorganischen Reagenzien unter den dargestellten Bedingungen nicht genügend reaktionsfähig zu sein, um mit der Carbonylgruppe des Aminoketons 33 zu reagieren.

4.3 Umsetzungen mit lithiumorganischen Verbindungen

4.3.1 Umsetzung des Aminoketons 33 mit Methyllithium zu 55

Da bei der Reaktion des Aminoketons 33 mit Grignard-Reagenz keine Umsetzung stattgefunden hatte, wurde der Versuch unternommen, mit den reaktionsfreudigeren lithiumorganischen Reagenzien ⁸⁷⁾ zu einem Erfolg zu gelangen. Zunächst galt es zu prüfen, ob lithiumorganische Reagenzien überhaupt mit diesem Keton reagieren. Darauf sollten gezielt solche Verbindungen eingesetzt werden, die in möglichst wenigen Schritten die Synthese eines tricyclischen Systems ermöglichen. Methyllithium wurde aus Methyljodid und Lithiummetall dargestellt ⁸⁸⁾ und mit dem Aminoketon 33 in Äther als Lösungsmittel umgesetzt. Auch hier konnte wie mit Äthylmagnesiumbromid keine Reaktion beobachtet werden.

Ein Wechsel des Lösungsmittels von Äther auf das höher siedende Tetrahydrofuran änderte das Ergebnis insofern, als nun nach dem Dünnschichtchromatogramm 8 verschiedene Substanzen zu annähernd gleichen Anteilen auftraten. Auf die Auftrennung dieses Substanzgemisches wurde verzichtet. In Tetrahydrofuran tritt z.T. rasch Solvolyse ein ⁸⁹⁾, d.h.

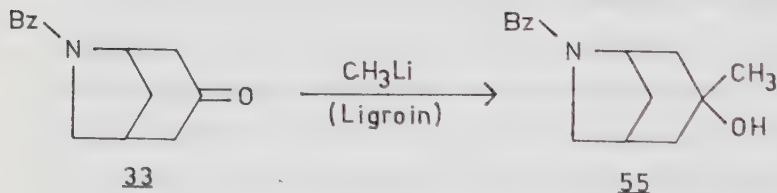
87) B.J.WAKEFIELD, The Chemistry of Organolithium Compounds, Pergamon Press, Oxford 1974

88) C.H.DePUY, G.M.DAPPEN, K.L.EILERS und R.A.KLEIN, J.Org.Chem. 29, 2813 (1964)

89) U.SCHÖLLKOPF, Houben-Weyl, Methoden der Org.Chemie, G.Thieme-Verlag, Stuttgart 1970, S.87

die metallorganische Verbindung reagiert mit dem Lösungsmittel. Möglicherweise ist auch darin der Grund für das Auftreten so vieler Nebenprodukte zu sehen.

Um die Reaktion mit dem Lösungsmittel zu vermeiden, wurde ein Versuch in siedendem Ligroin durchgeführt. Nach einer Reaktionszeit von 15 h wurde ein Produkt isoliert, das als der erwartete Aminoalkohol 55 identifiziert werden konnte (69 % Ausbeute).



Im IR-Spektrum tritt keine Absorption im Carbonylbereich auf, was für eine quantitative Umsetzung sprach.

Im ^1H -NMR-Spektrum (Abb.26, S.103) treten die Aromatenprotonen bei $\delta = 7,27$ als Singulett auf, und die Methylenprotonen der Benzylgruppe als Singulett bei $\delta = 3,70$. Das Multiplett bei $\delta = 3,27$ wird den Brückenkopfprotonen (1,5) zugeordnet. Die Methylgruppe dieses Aminoalkohols erscheint als Singulett bei $\delta = 1,10$.

Mit Methyllithium war ein Reagenz gefunden, das eine eindeutig definierte Umsetzung mit dem Keton 33 eingegangen war, nachdem vorher zahlreiche andere Reagenzien entweder

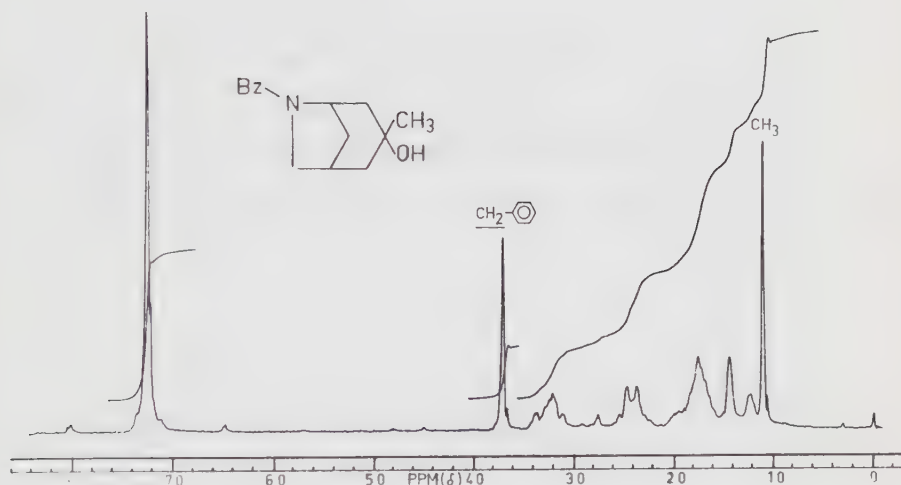
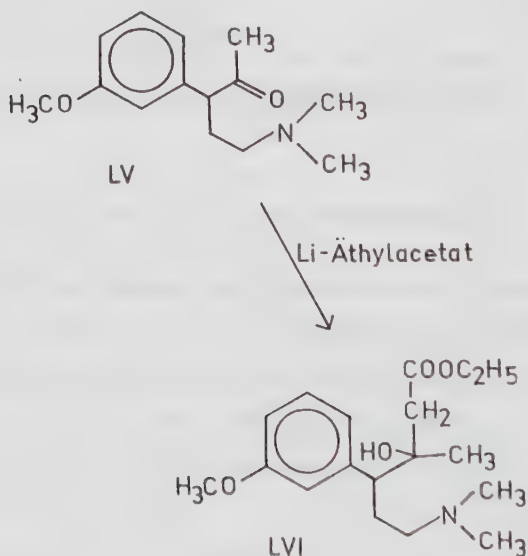


Abb.26: ^1H -NMR-Spektrum von **55** (in CDCl_3)

keine oder nur eine undefinierbare Reaktion mit vielen Nebenprodukten eingegangen waren. Jedoch wurde auch bei diesem Versuch deutlich, daß zur quantitativen Umsetzung extremere Bedingungen angewendet werden mußten.

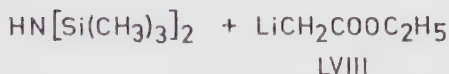
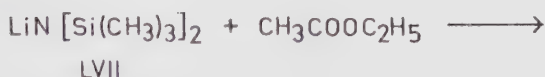
4.3.2 Umsetzung des Aminoketons 23 mit Lithiumäthyl-
acetat zu 56

Zur Darstellung von β -Hydroxyestern steht außer der schon erwähnten Reformatsky-Synthese (s. Seite 98) unter anderem die Umsetzung mit Natriumäthylacetat bzw. der entsprechenden Lithiumverbindung zur Verfügung. Das von KRUGER und ROCHOW ⁹⁰⁾ dargestellte Natriumäthylacetat hat sich weniger bewährt, da es sich um eine sehr instabile Verbindung handelt.



INOUE und Mitarbeiter ⁹¹⁾ verwendeten auf dem Weg zur Synthese eines Benzomorphan-Derivats Lithiumäthylacetat zur Umwandlung des Aminoketons LV in den β -Hydroxyester LVI, weil nach Auffassung der Autoren die Reformatsky-Synthese oft "unberechenbare Resultate" liefert.

Nach RATHKE und LINDERT ⁹²⁾ wurde zur Darstellung des Lithiumäthylacetats Bis(trimethylsilyl)amid mit Butyllithium metalliert und die Lösung zur Trockne eingedampft.



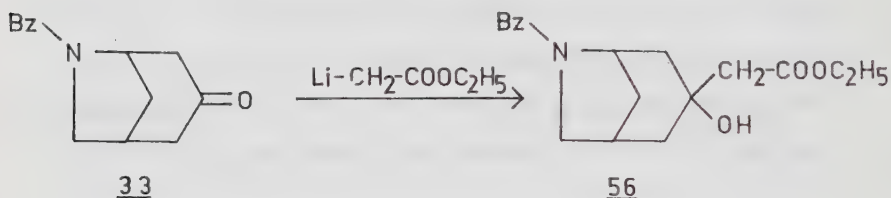
Das bereitete Reagenz LVII wurde bei -70°C mit Äthylacetat versetzt und das entstandene Lithiumäthylacetat LVIII bei der gleichen tiefen Temperatur mit dem Aminoketon 33 umgesetzt. Nach Aufarbeitung enthielt das Rohprodukt zu etwa gleichen Teilen Ausgangsverbindung 33 und eine zweite unbekannte Verbindung (DC siehe exp.Teil). Da sich heraus-

90) C.R.KRUGER und E.G.ROCHOW, J.Organometal.Chem. 1, 476 (1964)

91) H.INOUE, T.OH-ISHI und E.L.MAY, J.Med.Chem. 18, 787 (1975)

92) M.W.RATHKE und A.LINDERT, J.Amer.Chem.Soc. 92, 3222 (1970)

stellte, daß eine Trennung durch Destillation nicht möglich war, wurde das Substanzgemisch über eine Säule aus Kieselgel 60 (Merck, Darmstadt) getrennt.



Es wurde der β -Hydroxyester 56 isoliert (10 % Ausbeute) und als Hydrobromid identifiziert.

Das IR-Spektrum (Film) zeigte eine Absorption bei 3260 cm^{-1} für die Hydroxygruppe und eine starke Bande bei 1728 cm^{-1} für die Estergruppierung.

Im ^1H -NMR-Spektrum erscheinen die Aromatenprotonen als Singulett bei $\delta = 7,30$, die Hydroxylgruppe als verbreitertes Singulett bei $\delta = 6,03$. Die Methylenprotonen des Esters treten als Quartett bei $\delta = 4,17$ und die zugehörigen Methylprotonen als Triplet bei $\delta = 1,27$ auf. Die Methylenprotonen der Benzylgruppe weisen ein Singulett bei $\delta = 3,73$ auf. Das Multiplett bei $\delta = 3,30$ wurde den beiden Brückenkopfprotonen (1,5) zugeordnet, was mit den analogen Daten anderer Verbindungen dieses Typs übereinstimmt. Die Methylenprotonen des Essigesters zeigen bei $\delta = 2,40$ ein Singulett (zum Vergleich siehe die Methylester-Verbindung 58, S. 115).

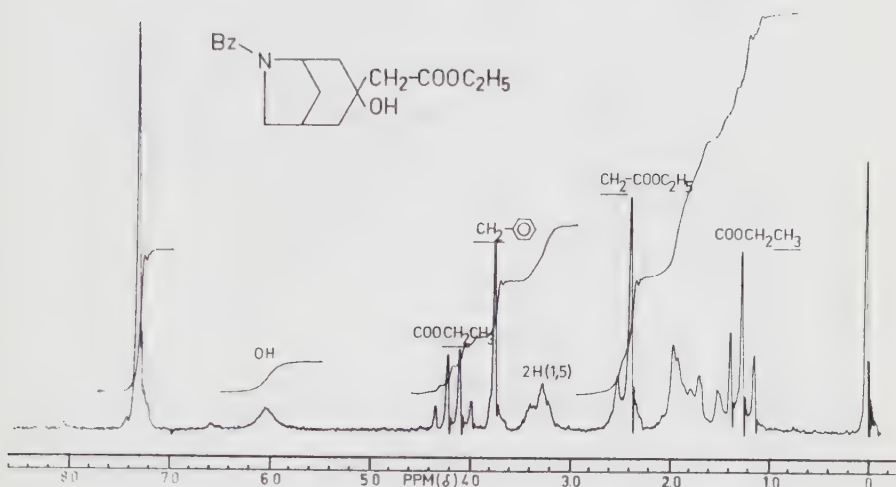


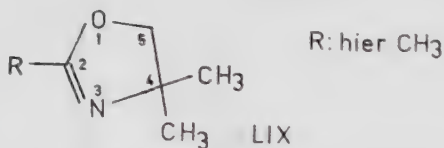
Abb.27: ¹H-NMR-Spektrum von 56 (in CDCl₃)

Gegenüber der Reformatsky-Synthese zeichnet sich nach RATHKE ⁹²⁾ das Verfahren mit Lithiumäthylacetat durch eine schnelle Herstellung und sehr viel höhere Ausbeuten aus.

Letzteres läßt sich hier nicht bestätigen, da die Ausbeute - auch bedingt durch die säulenchromatographische Trennung des Reaktionsgemisches - nicht befriedigend war (10 %) und deshalb die Möglichkeit einer Synthese im präparativen Maßstab verworfen wurde.

4.3.3 Umsetzung des Aminoketons 33 mit Oxazolinlithium zu 57

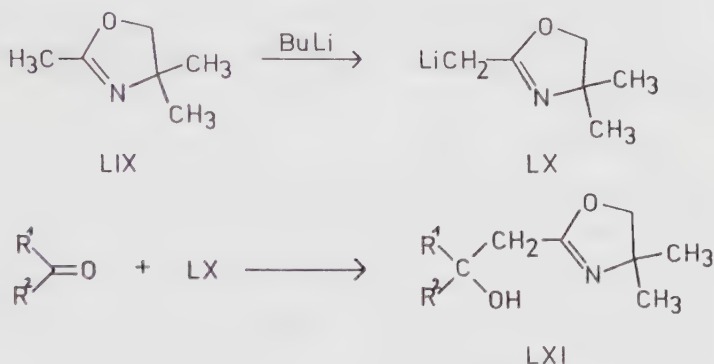
Die Nützlichkeit der 2-Alkyloxazoline LIX in der Synthese hat sich erst in den letzten fünf Jahren gezeigt.



Häufig wird es als Schutzgruppe für Carbonsäuren verwendet ⁹³⁾, weil das Oxazolin-System gegen viele Reagenzien wie Grignard-Reagenz, LiAlH₄ u.v.m. beständig ist. Zum anderen dient es häufig der Darstellung von Carbonsäuren aus Aldehyden und Ketonen. Grundsätzlich sind es drei Eigenschaften, die eine häufige Verwendung des Oxazolin-Systems in der Synthese begründen. Das System ist 1. gegen viele gebräuchliche Reagenzien beständig (s.o.), läßt 2. eine gewünschte Reaktion glatt und unter milden Bedingungen ablaufen und läßt sich 3. selbst unter milden Bedingungen zur gewünschten funktionellen Gruppe umwandeln (hier zum Carbonsäureester).

⁹³⁾ A.I.MEYERS und E.D.MIHELICH, Angew.Chem. 10, 321 (1976)

Zur Umsetzung des Oxazolins LIX mit der Carbonylgruppe wird es zunächst bei -78°C mit Butyllithium metalliert (LX) und dann bei der gleichen Temperatur mit dem Keton umgesetzt ⁹⁴⁾ (zu LXI).



Das 2,4,4-Trimethyloxazolin LIX selbst kann sehr leicht nach ALLEN ⁹⁵⁾ aus 2-Amino-2-methylpropanol und Eisessig hergestellt werden, ist aber auch als käufliches Produkt ⁹⁶⁾ erhältlich.

In der oben beschriebenen Weise wurde das Aminoketon 33 mit dem metallierten Oxazolin LX umgesetzt. Nach Aufarbeitung zeigte das IR-Spektrum des Rohprodukts keine Absorption bei 1705 cm^{-1} , was für eine quantitative Umsetzung sprach. Nachdem das Rohprodukt jedoch destilliert worden

94) A.I.MEYERS und D.L.TEMPLE, J.Amer.Chem.Soc. 92, 6644 (1970)

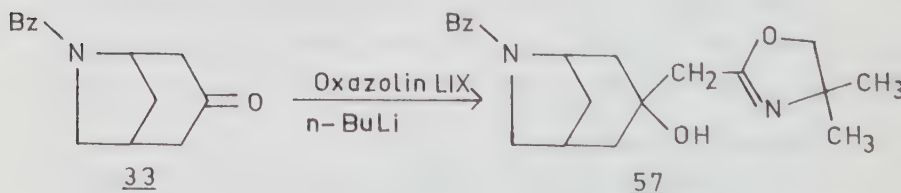
95) P.ALLEN und J.GINOS, J.Org.Chem. 28, 2759 (1963)

96) Aldrich Chemie

war, erschien im IR-Spektrum eine starke Bande bei 1705 cm^{-1} . Untersuchungen mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie ergaben, daß es sich erneut um das Auftreten der Ausgangsverbindung 33 handelte. Die Umsetzung mit dem Oxazolin LIX war wohl zuerst quantitativ verlaufen, bei der Destillation jedoch war die Reaktion rückläufig und es entstanden erneut Aminoketon 33 und Oxazolin (LIX).

In einem zweiten Ansatz wurde das Rohprodukt nicht destilliert, sondern säulenchromatographisch getrennt. Die dadurch abgetrennte Fraktion bestand aus drei Substanzen im Dünnschichtchromatogramm mit sehr ähnlichen Rf-Werten. Eine erneute Trennung dieser drei Fraktionen wurde mit Hilfe der präparativen Dünnschichtchromatographie unternommen, wobei nur eine Fraktion in ca. 30 proz. Ausbeute rein isoliert werden konnte. Diese Fraktion konnte als Oxazolin-Derivat 57 des Aminoketons 33 identifiziert werden.

Das IR-Spektrum (KBr) zeigte eine Absorption bei 3310 cm^{-1} für die Hydroxylgruppe und bei 1650 cm^{-1} eine typische Absorption für das Oxazolin ⁹⁴⁾ ($\text{C}=\text{N}$).



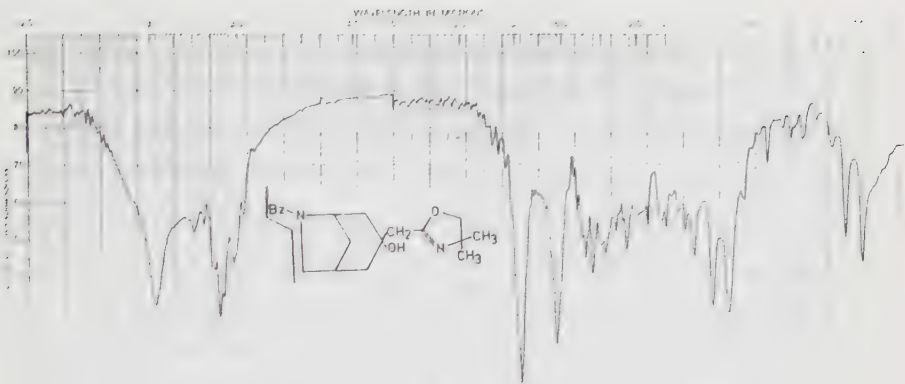


Abb.28: IR-Spektrum von 57 (KBr)

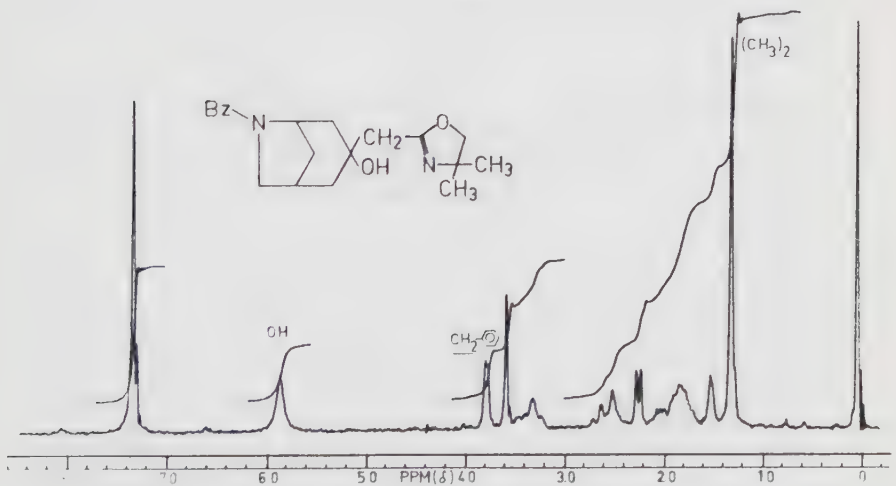


Abb.29: ^1H -NMR-Spektrum von 57 (in CDCl_3)

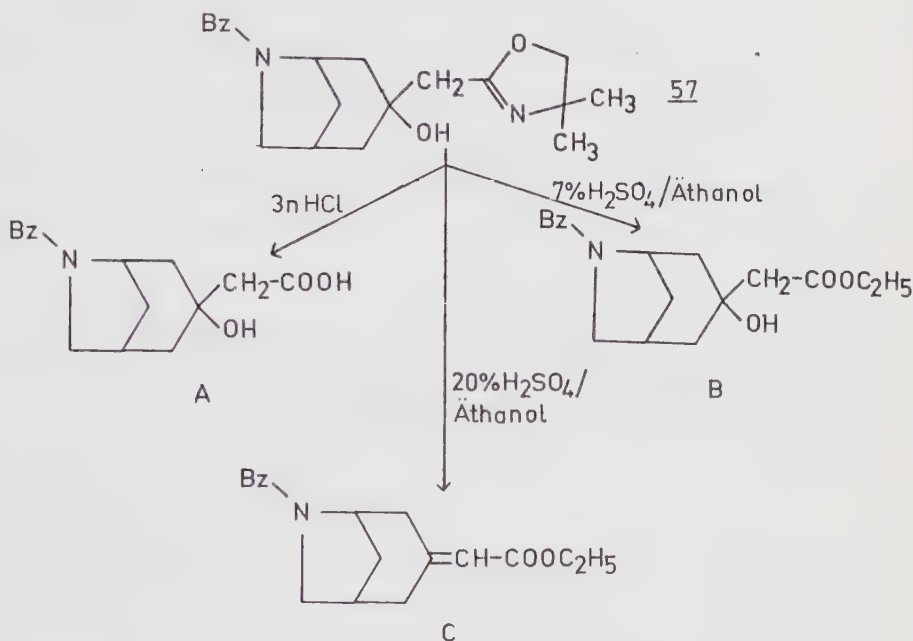
Im ^1H -NMR-Spektrum erscheinen die Aromatenprotonen als Singulett bei $\delta = 7,30$, die Hydroxylgruppe als verbreiter-
tes Singulett bei $\delta = 5,83$. Für die 3-Hydroxyderivate die-
ses bicyclischen Systems typisch ist die Lage der Methylen-
protonen der Benzylgruppe als Singulett bei $\delta = 3,77$. Den
Methylenprotonen im Oxazolinring wird das Singulett bei
 $\delta = 3,57$ zugeordnet, was mit ähnlichen Oxazolinverbindun-
gen in Übereinstimmung steht ⁹⁷⁾. MEYERS fand für die Me-
thylenprotonen Werte zwischen $\delta = 3,80$ und $3,60$. Die Brük-
kenkopfprotonen (1,5) finden sich auch hier als Multiplett
bei $\delta = 3,30$. Die Methylenprotonen des bicyclischen Systems
am C-7 werden dem Dublett bei $\delta = 2,23$ zugeordnet. Die bei-
den Methylgruppen am Oxazolin erscheinen als Singulett bei
 $\delta = 1,27$.

Die Gesamtausbeute an reinem Oxazolinderivat 57 lag bei
nur 30 %. Dennoch sollte der Versuch gemacht werden, durch
Hydrolyse zu dem entsprechenden Ester zu gelangen.

97) A.I.MEYERS, D.L.TEMPLE, D.HAIDUKEWYCH und E.D.MIHELICH,
J.Org.Chem. 39, 2787 (1974)

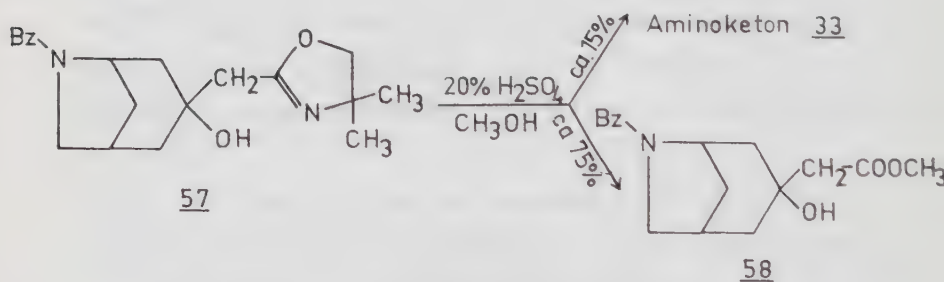
4.3.4 Hydrolyse des Oxazolins 57 zu 58

Nach MEYERS und MIHELICH ⁹³⁾ gibt es drei Möglichkeiten der Hydrolyse des Oxazolinderivats 57.



Weg A wurde nicht beschriftet, da die Isolierung der erhaltenen Aminosäure Schwierigkeiten hätte bereiten können. Weg C schien am besten geeignet, da die Hydrolyse des Oxazolinderivats und die Eliminierung der Hydroxygruppe zum α,β -ungesättigten Ester in einem Schritt vollzogen werden. Zur Hydrolyse wurde das Oxazolin 57 mit 20 proz. methanolischer Schwefelsäure versetzt und 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Aufarbeitung wurde ein Rohprodukt erhalten,

das laut IR-Spektrum und Dünnschichtchromatogramm außer einem Ester auch Ausgangsketon 33 enthielt. Man konnte vermuten, daß beim Erhitzen des Oxazolins - ähnlich wie bei der Destillation von 57 - ein teilweises Rückspalten des Moleküls in Keton und Oxazolinderivat stattfand. Das Substanzgemisch wurde mittels Säulenchromatographie getrennt und außer Ausgangsketon 33 der β -Hydroxymethylester 58 in 56 proz. Ausbeute als farbloses Öl erhalten. Ausgangsketon 33 wurde durch IR-Spektrum, Dünnschichtchromatogramm und den Schmelzpunkt identifiziert (Daten s.exp.Teil).



Es hat sich bei dieser Hydrolyse also nicht, wie bei MEYERS und MIHELICH ⁹³⁾ beschrieben, der α,β -ungesättigte Ester gebildet, sondern der β -Hydroxyester 58.

Das IR-Spektrum (Film) des β -Hydroxyesters 58 zeigte ähnlich der Verbindung 56 eine Absorption bei 3270 cm^{-1} für die Hydroxygruppe und eine starke Bande bei 1730 cm^{-1} für die Estergruppierung.

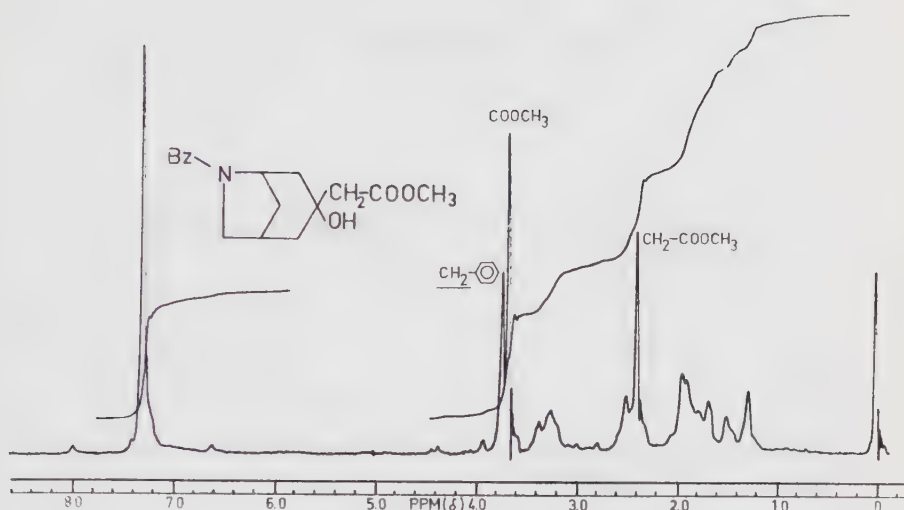


Abb. 30: ^1H -NMR-Spektrum von 58 (in CDCl_3)

Das ^1H -NMR-Spektrum unterscheidet sich von dem des analogen Äthylesters 56 nur durch die Methylgruppe des Esters bei $\delta = 3,63$ und durch das Fehlen der Äthylgruppe. Alle anderen Daten stimmen sehr genau mit den bei 56 angegebenen Daten überein.

Zusammenfassend läßt sich über das Oxazolinderivat 57 sagen, daß die Isolierung des reinen Produkts 57 umständlich und mit hohen Ausbeuteverlusten verbunden war.

Weiterhin führte die Hydrolyse nicht wie gewünscht zum α,β -ungesättigten Ester C (Formelbild S.112), sondern unter Ausbeuteverlusten zum β -Hydroxyester 58, dessen Isolierung

rung ebenfalls erschwert war. Die Synthese eines β -Hydroxyesters über das Oxazolinderivat wurde wie schon Verbindung 56 aus den oben angegebenen Gründen nicht weiter verfolgt.

4.3.5 Umsetzung des Aminoketons 33 mit Hilfe von Naphthalinlithium zu 58

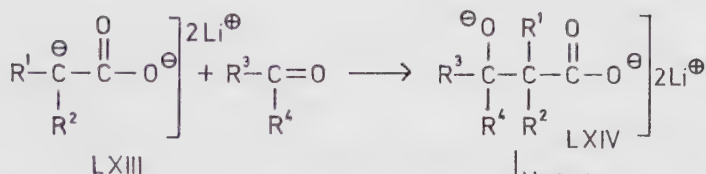
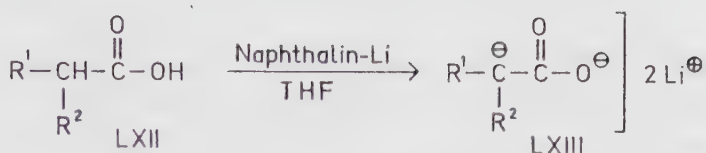
Eine neue Methode zur Darstellung von β -Hydroxysäuren stellt die Umsetzung von Aldehyden und Ketonen mit Naphthalinlithium und einer aliphatischen oder aromatischen Carbonsäure dar ^{98,99}).

Folgendes Formelschema zeigt den Reaktionsablauf, bei dem zunächst ein Dianion LXIII gebildet wird, welches in einer aldolartigen Reaktion mit der Carbonylverbindung die β -Hydroxysäure LXV liefert.(s.S.117).

Die Autoren ^{98,99}) führen als Vorteil bei dieser Synthese von β -Hydroxysäuren gegenüber der Reformatsky-Synthese folgende Gründe an:

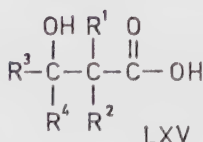
98) S.WATANABE, K.SUGA, T.FUJITA und K.FUJIYOSHI, Chem. and Ind. 1969, 1811

99) B.ANGELO, Bull.Soc.Chim. 5, 1848 (1970)



↓
Hydrolyse

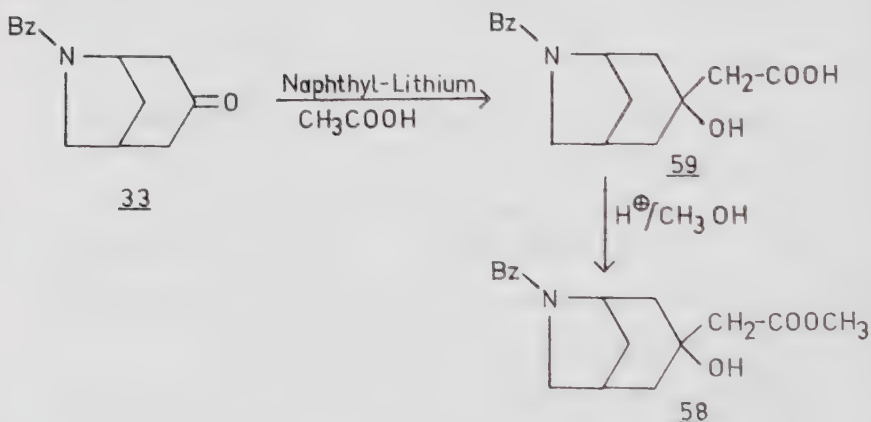
$\text{R}' = \text{R}^2 = \text{H, Alkyl, Aryl}$



Der bei der Reformatsky-Reaktion gebildete Ester braucht nicht erst noch verseift zu werden. Beim Verseifen aber tritt als Nebenreaktion häufig die Spaltung des β -Hydroxyesters zum Ausgangsketon oder eine partielle Dehydratisierung ein. Diese Methode stellt insofern eine Neuerung dar, als bisher nach IVANOFF ¹⁰⁰⁾ mit magnesiumorganischen Verbindungen nur aromatische β -Hydroxysäuren dargestellt wurden.

100) D. IVANOFF, M. MIHOVA und T. CHRISTOVA, Bull. Soc. Chim. 1932, 1321

Zur Darstellung des β -Hydroxyesters 58 wird Lithium mit Naphthalin umgesetzt, auf -15°C gekühlt und Essigsäure zugegeben. Diese Zugabe muß sehr langsam erfolgen, da Naphthalin-Lithium naturgemäß mit Säuren sehr heftig reagiert. Nach Zugabe des Aminoketons 33 wird ca. 10 h in Tetrahydrofuran unter Rückfluß erhitzt.



Die so gebildete β -Hydroxyaminosäure 59 wird nicht isoliert, sondern, nach Entfernen der Neutralstoffe durch Ausäthern aus saurer Lösung, mit Methanol und Schwefelsäure verestert.

Der erhaltene β -Hydroxyester 58 zeigte in seinen analytischen Daten (IR-, ^1H -NMR-Spektren, Elementaranalyse des Hydrobromids) Übereinstimmung mit dem β -Hydroxyester aus der Oxazolinhydrolyse (S. 113)

Die hier erzielte Ausbeute an Ester 58 lag bei über 40 % (bezogen auf Aminoketon 33), so daß ein weiteres Arbeiten auf diesem Syntheseweg sinnvoll erschien.

4.3.6 Versuche zur Darstellung des α,β -ungesättigten Aminoesters 60

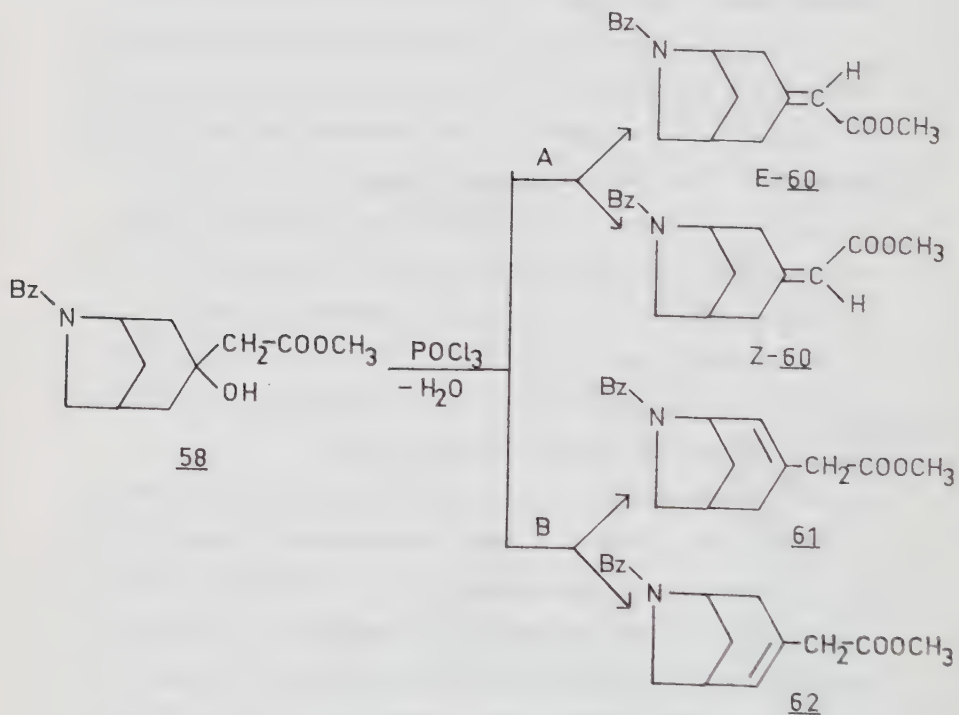
Die Darstellung des α,β -ungesättigten Aminoesters erfolgt durch Dehydratisierung des β -Hydroxyesters 58. Hierfür stehen mehrere Methoden zur Verfügung. Eine schonende Methode wäre das Erhitzen unter Rückfluß am Wasserabscheider mit Benzol als Schlepptomittel und Toluolsulfonsäure als Katalysator. Nach diesem Verfahren wurde 58 unter Rückfluß 15 h erhitzt. Das nach Alkalisieren erhaltene Rohprodukt stellte sich aufgrund der Spektren als Ausgangsprodukt heraus. Die Methode wurde insofern abgewandelt, als statt Benzol das höher siedende Xylol als Schlepptomittel verwendet wurde. Auch eine zusätzliche Verlängerung der Reaktionszeit auf zwei Tage änderte das Ergebnis nicht.

Da die oben genannten Verfahren keine Wasserabspaltung erbracht hatten, wurde ein reaktionsfähigeres Reagenz, nämlich Phosphoroxichlorid eingesetzt. Der Aminoester 58 wurde unter Eiskühlung mit POCl_3 vorsichtig versetzt und anschließend 5 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Überschüssiges POCl_3 wurde i. Vak. abdestilliert, der Rückstand unter Eiskühlung mit Wasser versetzt und nach Alkalisieren mit Äther ausgeschüttelt.

Das Rohprodukt erwies sich im Dünnschichtchromatogramm als ein Gemisch aus 4 verschiedenen Substanzen, von denen 2 den Hauptanteil ausmachten. Zur Isolierung dieser zwei Hauptfraktionen wurde das Substanzgemisch mit Hilfe der

präparativen Dünnschichtchromatographie getrennt.

Die erste Fraktion wurde zur Abtrennung eventuell vorhandener anorganischer Bestandteile nochmals destilliert.



Das IR-Spektrum (Film) zeigte eine starke Absorption bei 1715 cm^{-1} und eine schwache Bande bei 1735 cm^{-1} , während das IR-Spektrum (Film) der zweiten Fraktion fast ausschließlich eine starke Absorption bei 1735 cm^{-1} aufwies.

Bei der Wasserabspaltung aus dem β -Hydroxyester **58** beste-

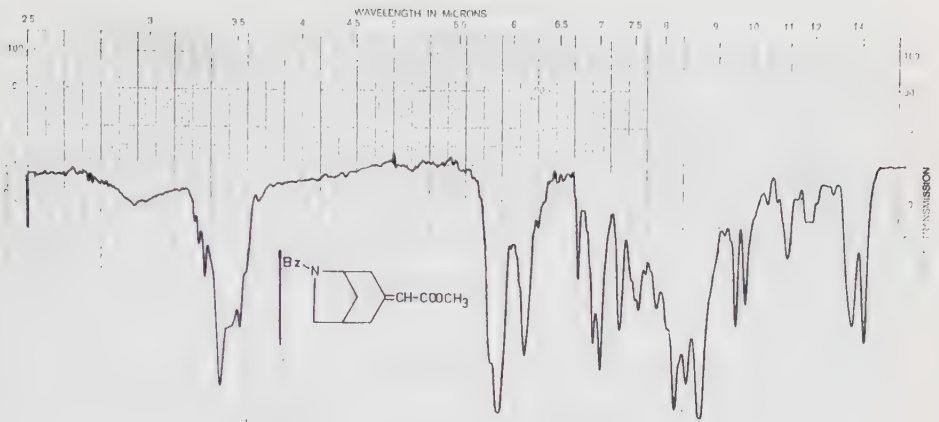


Abb.31: IR-Spektrum von 60 (Film)

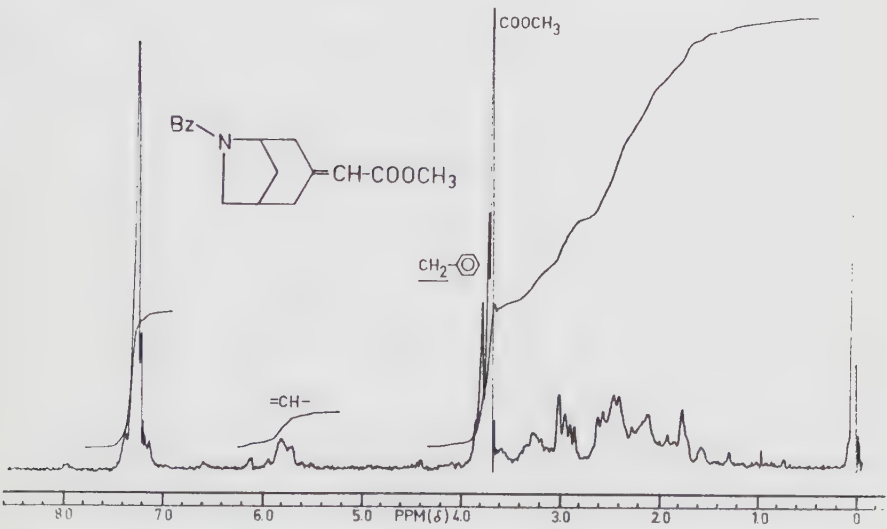


Abb.32: ¹H-NMR-Spektrum von 60 (in CDCl₃)

hen theoretisch 4 Möglichkeiten für die Bildung eines ungesättigten Esters (s.S.120). Die erste Fraktion mit der Absorption von 1715 cm^{-1} sollte den Produkten nach Weg A zuzuordnen sein, denn α,β -ungesättigte Ester zeigen Absorptionen zwischen 1710 und 1720 cm^{-1} 56).

Der ungesättigte Ester 60 mit semicyclischer Doppelbindung kann in der E- und in der Z-Form (bezogen auf die N-Brücke) auftreten.

Das ^1H -NMR-Spektrum von 60 zeigt ein Singulett bei $\delta = 7,27$ für die Aromatenprotonen. Das Multiplett bei $\delta = 5,80$ wird dem Proton an der semicyclischen Doppelbindung zugeordnet, wobei hier nicht zwischen E- bzw. Z-Konfiguration unterschieden werden kann.

Die Aufspaltung der benzyllischen Methylenprotonen in zwei Singuletts scheint für das Vorliegen des Isomerengemisches von 60 zu sprechen. Zu erwähnen sei an dieser Stelle auch das Fehlen der Methylenprotonen in α -Stellung zur Estergruppe, das die Unterscheidung zur Verbindung 61 bzw. bzw. 62 deutlich macht. Die Methylprotonen des Esters erscheinen bei $\delta = 3,67$ als Singulett und die Brückenkopfprotonen (1,5) bei $\delta = 3,27$, beide Signale fast identisch mit den entsprechenden des β -Hydroxyesters 58.

Der durch präparative Dünnschichtchromatographie isolierten zweiten Fraktion sollte die Struktur 61 bzw. 62 jeweils mit endocyclischer Doppelbindung zuzuordnen sein. Spektroskopisch läßt sich jedoch kaum zwischen den beiden Möglichkeiten unterscheiden.

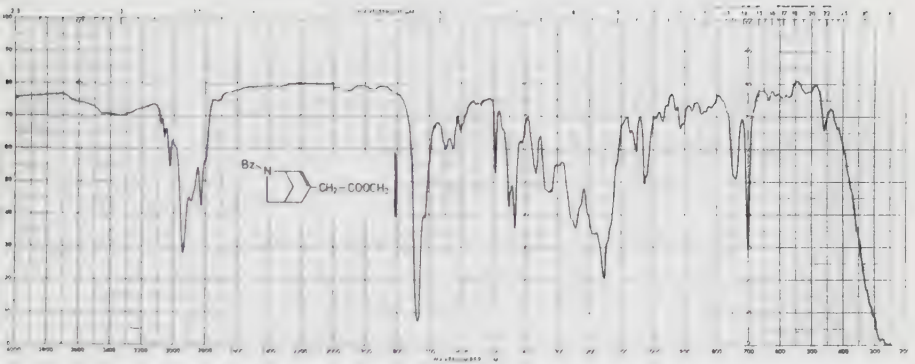


Abb.33: IR-Spektrum von 61/62 (Film)

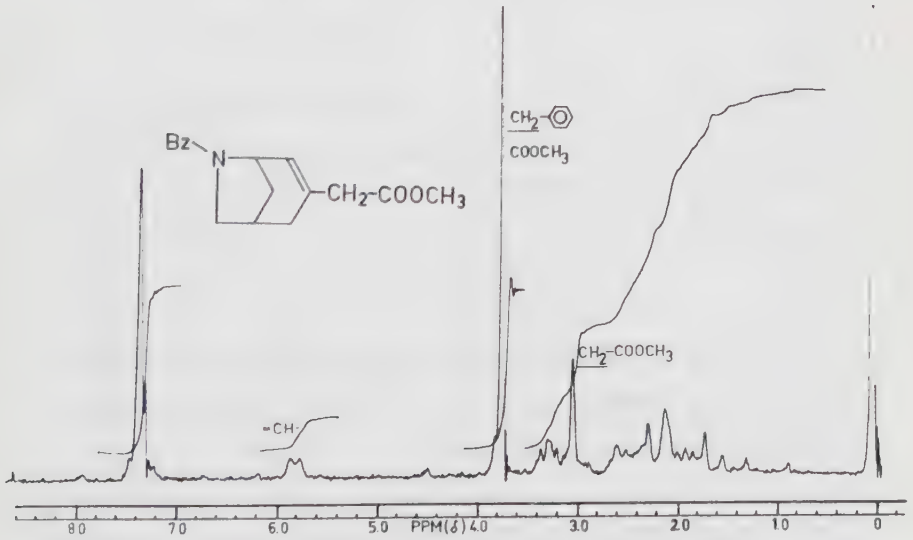


Abb.34: ^1H -NMR-Spektrum von 61/62 (in CDCl_3)

Für die angegebene Struktur spricht im IR-Spektrum (Abb.33) die Estercarbonylabsorption bei 1735 cm^{-1} .

Im ^1H -NMR-Spektrum treten die Aromatenprotonen als Singulett bei $\delta = 7,33$ auf. Ein breites Dublett bei $\delta = 5,92$ wird dem Proton an der endocyclischen Doppelbindung zugeordnet, wobei auch hier zwischen den Möglichkeiten 61 und 62 nicht unterschieden werden kann. Die zwei zu erwartenden Singuletts für die Methylenprotonen der Benzylgruppe und die Methylprotonen des Esters fallen zusammen und zeigen nur ein Singulett bei $\delta = 3,70$.

Das Multiplett bei $\delta = 3,30$ wird wie bisher bei den vorangegangenen Verbindungen den Brückenkopfprotonen (1,5) zugeordnet. Die α -Methylenprotonen des Esters erscheinen als Singulett bei $\delta = 3,08$.

Die chemische Verschiebung der Protonen von Methylengruppen, die zwei Substituenten x und y tragen, läßt sich mit Hilfe der folgenden Gleichung ("Regel von Shoolery") berechnen ¹⁰¹⁾.

$$\delta = 0,23 + \sum \sigma_{\text{eff.}}$$

Der Wert von $\delta = 0,23$ gibt die chemische Verschiebung von Methan an, während $\sigma_{\text{eff.}}$ die effektive Abschirmungskonstante darstellt.

101) L.M.JACKMAN und S.STERNHELL, "Applications of Nuclear Magnetic Resonanz Spektroskopie in Org.Chemistry", Pergamon Press, Braunschweig 1969, S.181

$$\begin{array}{lll} \sigma_{\text{eff.}} \text{ für } \begin{array}{c} \diagup \text{C} = \text{C} \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} & = & 1,32 \\ \sigma_{\text{eff.}} \text{ für } -\text{COOR} & = & 1,55 \end{array}$$

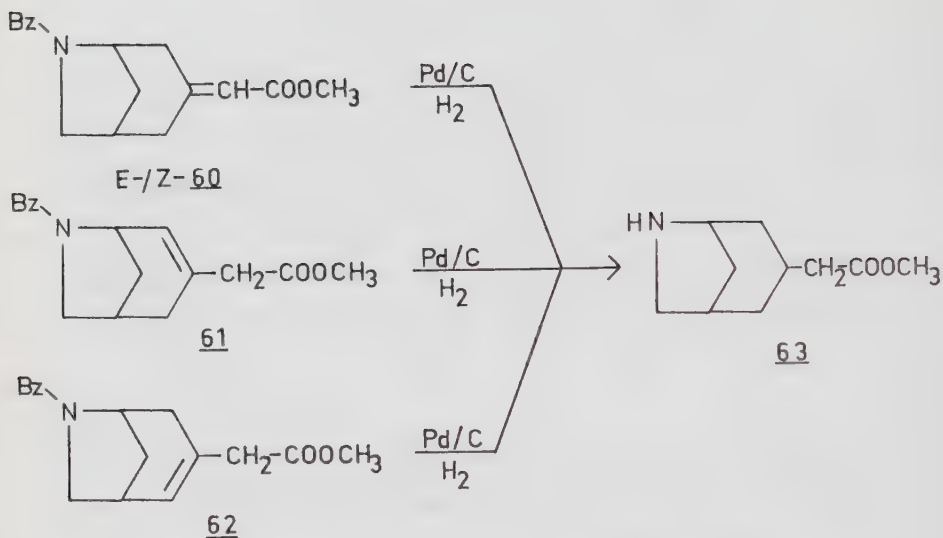
Nach obiger Formel ergibt sich ein errechneter Näherungswert für die Methylenprotonen des Esters 61 bzw. 62 von $\delta = 3,10$, womit der gemessene Wert von 3,08 gut übereinstimmt. Verbindung 60 konnte zu ca. 30 % und Verbindungen 61/62 zu ca. 15 % isoliert werden (bezogen auf 58).

4.3.7 Versuch der Hydrierung der α,β -ungesättigten

Ester 60-62 zu 63

Zur katalytischen Hydrierung einer Doppelbindung ohne Angriff einer Esterfunktion hat sich Pd/C bewährt ¹⁹⁾. Gleichzeitig sollte unter diesen Bedingungen eine erwünschte Debenzylierung eintreten, die auf der Stufe des Aminoketons 31 wegen einer dort eingetretenen Polymerisation nicht möglich war (siehe Darstellung von 48, s.87).

Zur Hydrierung wurde der Ester 60 in Äthanol gelöst, mit Pd/C-Katalysator versetzt und bei Normaldruck ca. 5 h hydriert. Destillation des Rohprodukts ergab eine farblose Flüssigkeit, die im IR-Spektrum eine Absorption bei 3350 cm^{-1} für das sekundäre Amin und eine Bande bei 1730 cm^{-1} für die Estergruppe zeigte.



Bei der Hydrierung der Ester 61/62 wurde laut IR-, gas-chromatographischen und dünn-schichtchromatographischen Daten das gleiche Produkt 63 erhalten.

Das ^1H -NMR-Spektrum des Aminoesters 63 zeigt durch das Fehlen der Aromatenprotonen und des Methinprotons, daß die Debenzylierung und Hydrierung quantitativ verlaufen sind. Die Methylprotonen des Esters erscheinen als Singulett bei $\delta = 3,60$. Das Proton des sekundären Amins, das mit D_2O austauschbar war, zeigt ein verbreitertes Singulett bei $\delta = 3,0$. Schließlich konnte noch das Singulett bei $\delta = 2,23$, das aus darunter liegenden Protonensignalen des Bicyclus herausragte, den Methylenprotonen der Estergruppe zuge-

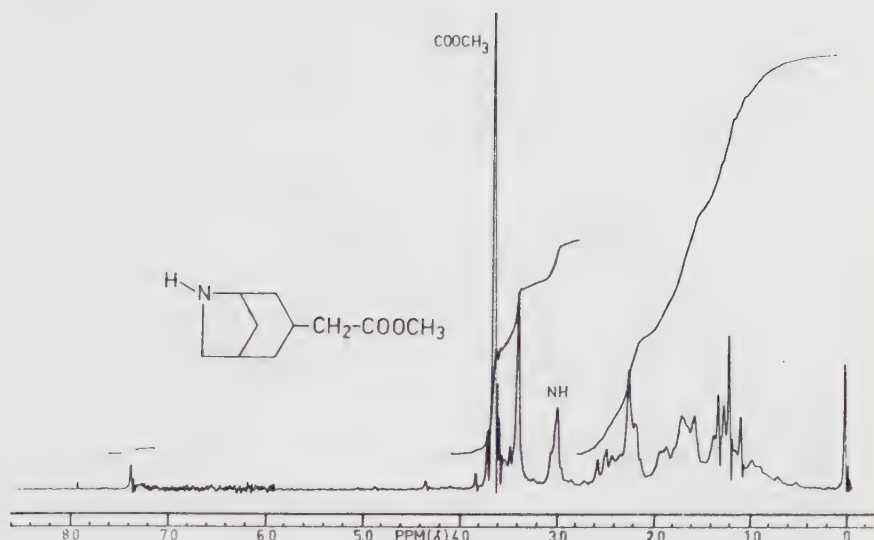
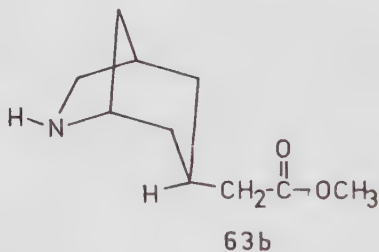
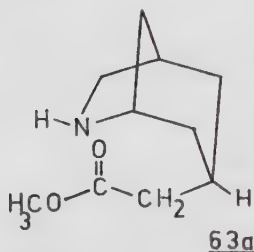


Abb.35: ^1H -NMR-Spektrum von 63 (in CDCl_3)

ordnet werden. Auch in diesem Fall ließ sich die Lage dieses Singuletts nach der "Regel von Shoolery" berechnen ¹⁰¹⁾. Man erhält einen theoretischen Näherungswert von $\delta = 2,25$. Das schwache Triplett bei $\delta = 1,20$ sollte einer geringen Verunreinigung durch Äthanol zuzuordnen sein.

Wie schon erwähnt, stimmten die gas- und dünnschichtchromatographischen Daten des aus den isomeren Verbindungen 60-62 dargestellten Esters 63 überein. Das Gaschromatogramm zeigte für beide Fraktionen der Verbindung 63, die auf zwei verschiedenen Wegen dargestellt wurde, nur einen Peak, während im Dünnschichtchromatogramm (Fließmittel Äthanol) für beide

Fraktionen je zwei Flecken mit gleichen Rf-Werten erschienen. Das legte die Vermutung nahe, daß 63 als Isomerengemisch aus einer Verbindung mit endo-ständiger 63a und einer Verbindung mit exo-ständiger Esterfunktion 63b handelte.



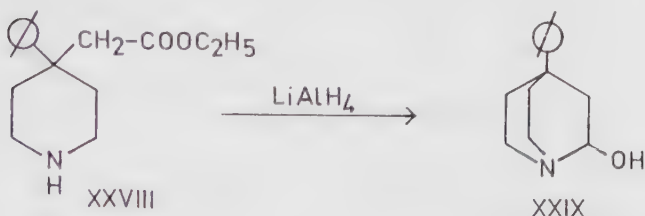
Eine Auftrennung des wahrscheinlich vorliegenden Isomerengemisches wurde nicht durchgeführt.

4.3.8 Versuch zur Darstellung des tricyclischen α -Carbinolamins 65

Das Ziel dieses Synthesewegs sollte es sein, durch Reduktion des Aminosäureesters 63 mit LiAlH_4 zu einem stabilen tricyclischen Brückenkopf- α -Carbinolamin zu gelangen.

Im ersten Teil dieser Arbeit (s.S.41) wurde bereits erwähnt, das BOCHOW und SCHNEIDER ⁵²⁾ auf dem Weg der Reduktion von (4-Phenyl-4-piperidyl)essigsäure-äthylester XXVIII

mit LiAlH_4 das 4-Phenyl-chinuclidin-2-ol XXIX isolieren konnten. Die Stabilität dieses α -Carbinolamins wurde u.a. mit der Substitution des raumerfüllenden Phenylrests am Brückenkopf begründet.



Bei Niederschrift dieser Arbeit hatte BOCHOW (Privatmitteilung) seine Untersuchungen an diesem System ausgedehnt und gefunden, daß die 4-Substitution durch einen raumerfüllenden Rest nicht zwingend für die Stabilität des Systems ist. Vielmehr führten Verbindungen mit einem Alkylrest (Methyl, Äthyl) am Brückenkopf ebenfalls zu stabilen α -Carbinolaminen. Zur Durchführung der Reduktion wurde der Ester 63 in absolutem Äther gelöst und zu einer Suspension von überschüssigem LiAlH_4 in absolutem Äther getropft. Zunächst wird 4 h bei Raumtemperatur gerührt, schließlich noch 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Aufarbeiten wurde ein Rohprodukt erhalten, das sich zu einer farblosen Flüssigkeit destillieren ließ.

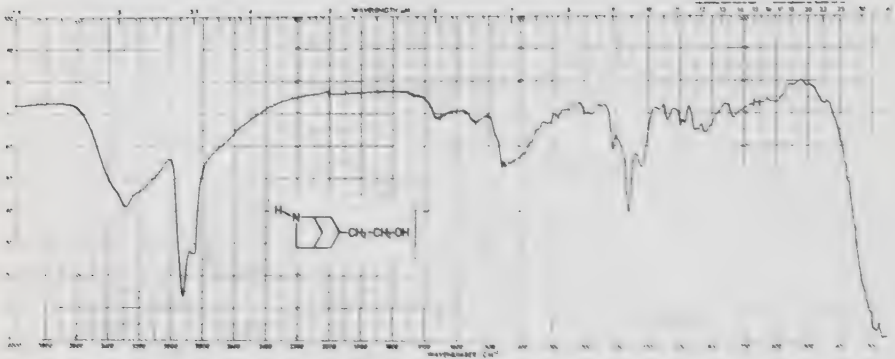


Abb. 36: IR-Spektrum von 64 (Film)

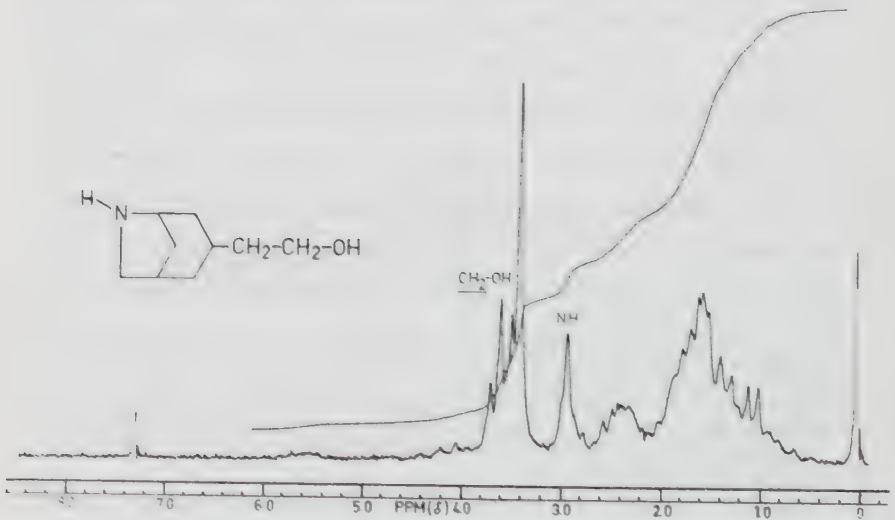
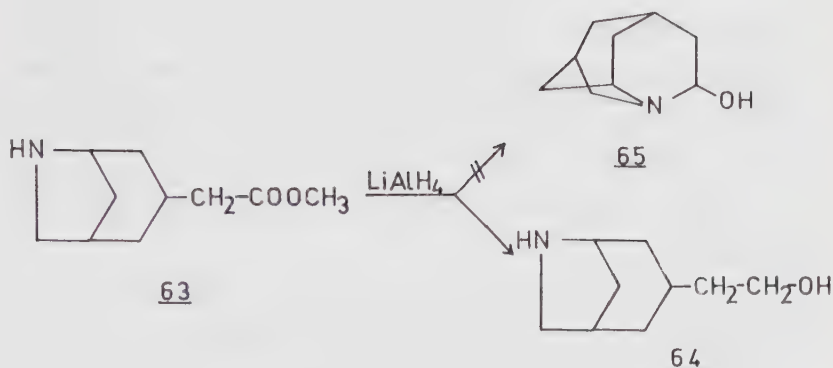


Abb. 37: ¹H-NMR-Spektrum von 64 (in CDCl₃)



Im IR-Spektrum (Film) fallen die Banden für die Hydroxygruppe und das sekundäre Amin in Form einer breiten Absorption bei 3290 cm^{-1} zusammen, es tritt jedoch keine Absorption im Carbonylbereich auf. Es fehlt in diesem Spektrum die für bicyclische α -Carbinolamine (mit N als Brückenkopf) charakteristische breite Absorption zwischen 2800 und 2300 cm^{-1} ¹⁰²⁾.

Nach dem vorliegenden IR-Spektrum konnte es sich also nur um den Aminoalkohol 64 handeln.

Das ^1H -NMR-Spektrum zeigt ein Triplett bei $\delta = 3,57$ für die Methylenprotonen des primären Alkohols und ein Singulett bei $\delta = 2,90$ für das Proton des sekundärenamins, das

102) H. BOCHOW, Dissertation Freiburg 1975

mit D_2O austauschbar war. Ein komplexes Signal liegt bei $\delta = 3,50$ und entspricht im Integral zusammen mit den Methylenprotonen bei $\delta = 3,57$ fünf Protonen, wobei ein Proton mit D_2O austauschbar war. Unter diesem komplexen Signal sollten sich außer den genannten Methylenprotonen auch das OH-Proton und die beiden Brückenkopfprotonen (1,5) überlagern, wodurch eine genaue Zuordnung nicht möglich war.

Ebenfalls aus dem 1H -NMR-Spektrum ist ersichtlich, daß es sich bei dem Reaktionsprodukt nur um den Aminoalkohol 64 und nicht um das α -Carbinolamin 65 handeln kann. Bei α -Carbinolaminen dieser Struktur wäre ein Triplet bei ca. $\delta = 4,70$ für das Proton $NCH(OH)$ zu erwarten gewesen ⁵²⁾, und außerdem hätte dann auch kein Signal für die NH-Gruppe auftreten dürfen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Reduktion des Aminoesters 63 mit $LiAlH_4$ sowohl zum α -Carbinolamin 65 als auch zum Aminoalkohol 64 hätte führen können. Selbst unter Berücksichtigung, daß der Aminoester 63 vermutlich als Isomerengemisch mit endo- und exo-ständiger Estergruppe vorliegt, hätte sich zumindest ein Teil zum α -Carbinolamin umsetzen können.

Die Reaktion verlief jedoch quantitativ zum Aminoalkohol 64, wofür unter Umständen das Fehlen eines Alkyl- bzw. Arylrestes am C-3 verantwortlich gemacht werden kann.

Die gezielte Synthese eines am C-3 substituierten Systems im Hinblick auf die Herstellung des oben angegebenen tricyclischen α -Carbinolamins geht über den Rahmen dieser Arbeit hinaus. Jedoch soll die Untersuchung solcher Verbindungen zu einem späteren Zeitpunkt wiederaufgenommen werden.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Ziel des ersten Teils dieser Arbeit war es, durch reduktive Alkylierungen der Lactame 14 und 15 des 6-Azabicyclo-(3.2.1)octan-Systems mit lithiumorganischen Verbindungen α -Carbinolamine bzw. deren Folgeprodukte darzustellen. Eine neue Möglichkeit zur Darstellung des 6-Azabicyclo-(3.2.1)octan-7-ons (2), ausgehend von 3,5-Dinitrobenzoesäure (10) bzw. -ester (4) wird beschrieben (Tab.II, S. 18). Bei diesen Hydrierungen werden die Einflüsse von Katalysator, Lösungsmittel, Druck und Temperatur untersucht. Auf diesem Weg konnte das Lactam 3 in guten Ausbeuten (70 %) erhalten werden.

Bei der reduktiven Alkylierung der Lactame 14 und 15 mit lithiumorganischen Reagenzien (Methyl, Isopropyl, n-Butyl) wurden Produkte (16, 17, 18, 25) erhalten, in dem Aminoketonform und Enaminform in einem Gleichgewicht stehen. Die Umwandlung von Aminoketon in Enamin verläuft über die Stufe des α -Carbinolamins, welches selbst nicht nachweisbar war.

¹H-NMR- und IR-spektroskopisch konnten bei den Verbindungen 16, 17, 18, 25 beide Formen nebeneinander nachgewiesen werden. Durch Darstellung des jeweiligen Oxims und des Oxalats konnte das Gleichgewicht quantitativ auf die Seite des Aminoketons, durch die Darstellung des Perchlorats quantitativ auf die Seite des Enamins verschoben werden.

Die quantitative Bestimmung der vorstehenden Gleichgewichte konnte ^1H -NMR-spektroskopisch und mit Hilfe der Elementaranalyse durchgeführt werden.

Bei den Umsetzungen des Lactams 15 mit tert. Butyllithium und Phenyllithium wurden durch das Fehlen eines α -Wasserstoffatoms nur die entsprechenden Aminoketone (23 und 24) isoliert (s. S. 54 u. 56).

Ebenfalls führten die Umsetzungen von 14 und 15 mit Benzyl-lithium quantitativ zu den Enaminen 22C und 26C, die durch ein konjugiertes System stabilisiert sind. Doch auch hier konnte aus dem Enamin 22C das Oxim und das Oxalat des entsprechenden Aminoketons dargestellt werden (S. 49f.).

Im Gegensatz zu Umsetzungen an anderen Systemen (S. 65) zeigten die Ergebnisse beim bicyclischen System 3 keine Beziehung zwischen der Lage des Gleichgewichts und der Raumerfüllung des eingeführten Substituenten. Bei allen Umsetzungen mit verschiedenen Alkyl-lithiumverbindungen lag der Enaminanteil bei ca. 80 %. Einen geringen Einfluß auf die Produktverteilung scheint auch die Größe des Substituenten am Stickstoff des Systems zu haben, denn Verbindungen 16 und 25 zeigen in der Produktverteilung kaum einen Unterschied.

Im zweiten Teil dieser Arbeit sollten Umsetzungen am 6-Aza-bicyclo(3.2.1)octan-3-on zu solchen Verbindungen führen, die die Darstellung eines tricyclischen Systems ermöglichen. Zur Darstellung 3-substituierter Verbindungen des

6-Azabicyclo(3.2.1)octans (3) wurde zunächst versucht, 5-Nitroisophthalsäure (27) zu hydrieren und anschließend zu cyclisieren. Bei diesen Hydrierversuchen werden die optimalen Bedingungen für Katalysator, Lösungsmittel, Druck und Temperatur diskutiert. Es konnten die in 3-Stellung substituierten N-alkylierten Bicyclen 30 und 32 erhalten werden (S.73 u.76).

Da bei dem Versuch zur Darstellung des sekundären Aminoketons 34 ausschließlich Polymerisation eintrat, wurde das N-benzylierte Aminoketon 33 dargestellt (S.83).

Mit dieser Verbindung wurden Umsetzungen durchgeführt, um unter Knüpfung einer neuen C-C-Bindung zu 3-substituierten Verbindungen zu gelangen.

Sowohl bei Umsetzungen nach COPE (S.89) oder nach WITTIG (S.91) als auch bei Reaktionen mit Grignard-Reagenz (S.100) oder mit "Tosmic" (S.94) konnte entweder nur das Ausgangsprodukt isoliert werden, bzw. entstanden viele Nebenprodukte.

Eine Modellbetrachtung des 6-Azabicyclo(3.2.1)octan-3-on 33 zeigt, daß der Angriff eines nucleophilen Reagenzes nur von der exo-Seite her erfolgt, zum anderen noch dadurch erschwert sein sollte (S.96), daß es durch die auftretende hohe Elektronendichte im Übergangszustand zur Abstoßung kommt.

Umsetzungen mit lithiumorganischen Verbindungen führten jedoch zur Darstellung 3-substituierter Verbindungen des Aminoketons 33. So konnten die β -Hydroxyester 56 (S.104)

und 58 (S.113 u.116) auf verschiedenen Wegen dargestellt werden und aus diesen der Aminoester 63 (S.125).

Bei dem Versuch, aus dem Aminoester 63 durch Reduktion mit LiAlH_4 das tricyclische α -Carbinolamin 65 darzustellen, wurde ausschließlich der Aminoalkohol 64 isoliert. Das Ergebnis läßt vermuten, daß - mit Blick auf analoge Umsetzungen am Chinuclidin-System ⁵²⁾ - zur Darstellung eines stabilen tricyclischen α -Carbinolamins eine Alkylsubstitution am C-3 Voraussetzung zu sein scheint.

6. EXPERIMENTELLER TEIL

6.1 Allgemeine Hinweise

Schmelzpunkte:

Kofler-Heiztischmikroskop der Firma Reichert (Wien)
(Alle Werte sind unkorrigiert)

IR-Spektren:

PERKIN-ELMER-Spektrophotometer Mod. 125

BECKMAN-Spektrophotometer IR 33

BECKMAN-Spektrophotometer IR 4240

¹H-NMR-Spektren:

VARIAN-Kernresonanzspektrometer Mod. T 60 (60 MHz);

Innerer Standard: Tetramethylsilan (TMS);

Chemische Verschiebung in δ (ppm); $\delta_{\text{TMS}} = 0,0$ (ppm)

Gaschromatogramme:

BECKMAN-Gaschromatograph Mod. GC-M 1240

Elementaranalysen:

Pharmazeutisches Institut der Universität Freiburg i.Br.

6.2 Beschreibung der Versuche

6-Azabicyclo(3.2.1)octan-7-on (3)

10 g (47 mmol) 3,5-Dinitrobenzoesäure (10) werden mit 1 g Ru/C als Katalysator in 1 l 96 proz. Äthanol bei 150°C und 180 at 40 h hydriert. Das erhaltene Produkt wird über eine Säule mit Kieselgel 60 "Merck" (Länge 20 cm, Durchmesser 3,5 cm, Fließmittel Äthanol) filtriert und anschließend i.Vak. destilliert. Das farblose Destillat kristallisiert bei längerem Stehen.

Ausbeute: 4,1 g (70 %) (Lit.¹³) 43 %)

Sdp._{0,1} 140-145°C

Schmp. 195-197°C (Lit.¹³) Schmp. 198-199°C)

Elementaranalyse: C₇H₁₁NO (125,2)

Ber.: C 67,17 H 8,86 N 11,19

Gef.: C 66,94 H 8,85 N 11,13

3-Aminocyclohexancarbonsäureäthylester (5)

4,8 g (20 mmol) 3,5-Dinitrobenzoesäureäthylester (1) werden mit 0,5 g PtO₂ als Katalysator in 50 ml Äthanol bei Raumtemperatur und Normaldruck eine Woche lang hydriert. Nach der Destillation wird eine farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 350 mg (10 %)

Sdp._{0,2} 68-70°C (Lit.¹⁸) Sdp.₁₅ 120-125°C)

IR-Spektrum: 1720 cm^{-1} (Ester -C=O)

Hydrochlorid von 5

Die ätherische Lösung von 5 wird mit gesättigter, ätherischer Chlorwasserstofflösung angesäuert und der ausfallende Niederschlag aus Essigester/Isopropanol umkristallisiert.

Schmp. $171\text{--}172^{\circ}\text{C}$

Elementaranalyse: $[\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}_2]\text{Cl}$ (207,7)

Ber.: N 6,74 Cl 17,07

Gef.: N 6,75 Cl 17,28

IR (KBr): 1725 cm^{-1} (Ester -C=O)

3,5-Diaminobenzoessäureäthylester (6)

a) 10 g (42 mmol) Dinitrobenzoessäureäthylester (4) werden mit 1 g PtO_2 als Katalysator in konz. Salzsäure bei Normaldruck und Raumtemperatur ca. 1 Woche hydriert. Unter Eiskühlung wird alkalisiert und mit Äther extrahiert. Das erhaltene Produkt wird aus Benzol umkristallisiert.

Ausbeute: 6,0 g (80 %)

Schmp.: $73\text{--}75^{\circ}\text{C}$ (Lit.²²) Schmp. 84°C

Elementaranalyse: $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ (180,2)

Ber.: C 59,98 H 6,71 N 15,54

Gef.: C 60,12 H 6,77 N 15,49

IR (KBr): 3340 cm^{-1} (NH_2), 1690 cm^{-1} (Ester $-\text{C}=\text{O}$)

b) 10 g (42 mmol) (4) werden mit 1 g Ru/C als Katalysator in Äthanol bei 80°C und 110 at 8 h hydriert. Das erhaltene Produkt wird aus Benzol umkristallisiert.

Ausbeute: 3,8 g (50 %)

Physikalische Daten s.unter a).

Hydrochlorid von 6

Die äthanolische Lösung von 6 wird mit gesättigter, ätherischer Chlorwasserstofflösung angesäuert und der ausfallende Niederschlag aus Isopropanol umkristallisiert.

Schmp. $144\text{--}146^\circ\text{C}$

Elementaranalyse: $[\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2]\text{Cl}_2$ (253,11)

Ber.: Cl 28,02

Gef.: Cl 27,19

3,5-Diaminocyclohexancarbonsäure-monohydrochlorid- monohydrat (7)

38 g (150 mmol) Hydrochlorid von 6 werden mit 3,8 g Ru/C als Katalysator in 500 ml Wasser bei 80°C und 90 at 8 h hydriert. Das erhaltene Produkt wird aus wäßrigem Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 27,4 g (86 %)

Schmp. 265°C (Zers.)

Elementaranalyse: $[C_7H_{15}N_2O_2]Cl \cdot H_2O$ (212,6)

Ber.: C 39,53 H 8,06 N 13,17 Cl 16,67

Gef.: C 39,60 H 8,14 N 13,08 Cl 16,72

IR (KBr): 3430 cm^{-1} (NH_3^+); 1630 cm^{-1} (COO^-)

3,5-Diacetylaminobenzoessäureäthylester-monohydrat (8)

10 g (42 mmol) 3,5-Dinitrobenzoessäureäthylester (4) werden mit 1 g PtO_2/C als Katalysator in 500 ml Eisessig bei 80°C und 110 at 8 h hydriert. Das erhaltene Produkt wird aus wäßrigem Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 5,9 g (50 %)

Schmp. 106-108°C

Elementaranalyse: $C_{13}H_{16}N_2O_4 \cdot H_2O$ (282,3)

Ber.: C 55,29 H 6,42 N 9,93

Gef.: C 55,20 H 6,56 N 10,15

3-Hydroxycyclohexancarbonsäureäthylester (9)

50 g (198 mmol) Hydrochlorid von 6 werden mit 5 g Ru/C als Katalysator in 500 ml Wasser bei 100°C und 85 at 8 h hydriert. Nach der Destillation wird eine farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 3,4 g (10 %)

Sdp.₁ 123-125°C (Lit.²²) Sdp._{0,5} 90°C

Elementaranalyse: C₉H₁₆O₃ (172,2)

Ber.: C 62,77 H 9,37

Gef.: C 62,71 H 9,44

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 4,13 (q) 2H (COOCH₂CH₃)

δ = 1,23 (t) 3H (COOCH₂CH₃)

δ = 2,57 (s) 1H (OH)

3,5-Diaminocyclohexancarbonsäure (11)

20 g (94 mmol) 3,5-Dinitrobenzoesäure (10) werden mit 2 g Ru/C als Katalysator bei 100°C und 145 at in 500 ml Wasser 8 h hydriert. Vom Katalysator wird abfiltriert und das Wasser i.Vak. abdestilliert. Es verbleibt ein kristallines Produkt.

Ausbeute: 6,1 g (41 %)

Schmp. 193-195°C

Dihydrobromid von 11

200 mg von 11 werden mit azeotroper Bromwasserstoffsäure angesäuert, das Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert.

Schmp. 265-267°C

Elementaranalyse: $[C_7H_{10}N_2O_2]Br_2$ (320,0)

Ber.: C 26,27 H 5,04 N 8,76 Br 49,95

Ge.: C 26,40 H 5,07 N 8,75 Br 49,77

6-Methyl-6-azabicyclo(3.2.1)octan-7-on (14)

12,5 g (100 mmol) 3 werden in 150 ml abs. Toluol gelöst, mit 3,9 g (100 mmol) Natriumamid versetzt und 4 h unter Rückflußkühlung erhitzt. Zu dem auf Raumtemperatur abgekühlten Reaktionsgemisch werden 14,2 g (100 mmol) Methyljodid zugetropft. Anschließend wird nochmals 4 h gekocht und nach dem Erkalten vom Natriumjodid abfiltriert. Das erhaltene Produkt wird i.Vak. destilliert.

Ausbeute: 10,0 g (72 %) (Lit.¹⁰) Ausbeute 80 %)

Sdp._{0,8} 83-84°C (Lit.¹⁰) Sdp._{0,2} 65°C)

6-Benzyl-6-azabicyclo(3.2.1)octan-7-on (15)

19 g (150 mmol) 3 werden in 500 ml abs. Toluol gelöst und mit 5,9 g (150 mmol) Natriumamid 4 h unter Rückfluß erhitzt. Zu dem abgekühlten Reaktionsgemisch werden 25,7 g (150 mmol) Benzylbromid zugetropft.

Weitere Aufarbeitung wie vorstehend.

Ausbeute: 26,5 g (82 %)

Sdp._{O,1} 145-147°C (Lit.¹⁰) Sdp._{O,1} 140-142°C)

Schmp. 38°C (n-Hexan/Äther) (Lit.¹⁰) Schmp. 37-38°C)

IR (Film): 1690 cm⁻¹ (Lactam-C=O)

¹H-NMR- (CDCl₃): δ = 7,27 (s) 5H (CH₂-Ar)

δ = 4,43 (q) 2H (CH₂-Ar)

δ = 3,63 (m) 2H (C-1 und C-5)

Umsetzung von 6-Benzyl-6-azabicyclo(3.2.1)octan-7-on (15)

mit Methyllithium zum Gleichgewicht 16

Zu 25 ml einer 1,6 M Lösung von Methyllithium in Äther werden unter Rühren langsam 2,15 g (10 mmol) 15 in 10 ml Äther getropft. Nach 6 stdg. Erhitzen unter Rückfluß und Stehen über Nacht wird unter Kühlen mit Eis zersetzt. Die Ätherschicht wird abgetrennt und die wäßrige Phase noch 3 mal mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet, der Äther i.Vak. abdestilliert. Nach der Destillation wird ein farbloses Öl erhalten. Ausbeute: 700 mg (30 %) (Lit.¹⁰) Ausbeute 64,5 %, berechnet auf Aminoketon)

Sdp._{O,4} 108-112°C (Luftbad) (Lit.¹⁰) Sdp._{O,03} 93-100°C)

Elementaranalyse: s.S. 37

IR-Spektrum: s.S. 27

¹H-NMR-Spektrum: s.S. 28

Oxim-hydrochlorid des 3-Benzylamino-cyclohexylmethyl-
keton (16Ba)

200 mg 16 in 10 ml Äthanol werden mit einer konzentrierten, wäßrigen Hydroxylaminhydrochlorid-Lösung im Überschuß 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels i.Vak. werden die Kristalle aus Essigester/Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: quantitativ

Schmp. 212-216°C (Lit.¹⁰⁾ Schmp. 214-215°C)

Elementaranalyse: $[C_{15}H_{23}N_2O]Cl$ (282,8)

Ber.: C 63,70 H 8,20 N 9,90 Cl 12,54

Gef.: C 63,59 H 8,24 N 9,86 Cl 12,53

IR (KBr): 1635 cm^{-1} (C=N), 1570 cm^{-1} ($= NH_2^+$)

3-Benzylamino-cyclohexylmethylketon-hydrogenoxalat (16Bb)

200 mg 16 in 10 ml Äthanol werden mit ätherischer Oxalsäure-Lösung angesäuert. Der Niederschlag wird aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: quantitativ

Schmp. 91-93°C (Lit.¹⁰⁾ Schmp. 100-101°C)

Elementaranalyse: $[C_{15}H_{22}NO]C_2HO_4$ (321,3)

Ber.: C 63,54 H 7,21 N 4,36

Gef.: C 63,28 H 7,15 N 4,27

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{D}_6\text{-DMSO}$): s.S. 33

6-Benzyl-7-methyl- Δ^6 -dehydro-6-azoniabicyclo(3.2.1)octan
perchlorat (16Ca)

200 mg 16 werden mit 35 proz. äthanolischer Perchlorsäure-Lösung angesäuert. Der Niederschlag wird aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: quantitativ

Schmp. $132-135^\circ\text{C}$ (Lit.¹⁰⁾ Schmp. $139-141^\circ\text{C}$)

Elementaranalyse: $[\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}]\text{ClO}_4$ (313,8)

Ber.: C 57,41 H 6,42 N 4,46 Cl 11,30

Gef.: C 57,15 H 6,47 N 4,49 Cl 11,24

IR (KBr): 2010 und 1650 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}^+$)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{D}_6\text{-DMSO}$): s.S. 33

Umsetzung von 15 mit Isopropyllithium zum Gleichgewicht 17

Zu 20 ml einer 2 M Lösung von Isopropyllithium in Pentan (Fa.Fluka, Neu-Ulm) werden unter Rühren und Durchleiten von Stickstoff langsam 2,15 g (10 mmol) 15 in abs. Äther getropft. Nach 4 stdg. Erhitzen erfolgt die Aufarbeitung wie unter 16 beschrieben.

Ausbeute: 1,6 g (62 %)

Sdp.₁ $97-100^\circ\text{C}$ (Luftbad)

Elementaranalyse: s.S. 46

IR-Spektrum: s.S. 45

¹H-NMR-Spektrum: s.S. 45

Oxim des 3-Benzylamino-cyclohexylisopropylketon (17Ba)

260 mg (1 mmol) 17 werden nach dem für die Darstellung von 16Ba angegebenen Verfahren umgesetzt. Da das Hydrochlorid nicht zur Kristallisation gebracht werden konnte, wurde mit NaHCO₃ alkalisiert und mit Chloroform extrahiert. Das erhaltene Oxim wurde i.Vak. destilliert.

Ausbeute: 230 mg (85 %)

Sdp._{0,7} 150-153°C

Elementaranalyse: C₁₇H₂₆N₂O (274,4)

Ber.: C 74,41 H 9,55 N 10,21

Gef.: C 74,36 H 9,65 N 9,98

3-Benzylamino-cyclohexylisopropylketon-hydrogenoxalat (17Bb)

200 mg 17 in 10 ml Äthanol werden mit ätherischer Oxalsäure-Lösung angesäuert. Der Niederschlag wird aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: quantitativ

Schmp. 128-130°C

Elementaranalyse: [C₁₇H₂₆NO]C₂HO₄ (349,4)

Ber.: C 65,31 H 7,79 N 4,01

Gef.: C 65,52 H 7,83 N 3,96

6-Benzyl-7-isopropyl- Δ^6 -dehydro-6-azoniabicyclo(3.2.1)-
octan-perchlorat (17Ca)

Aus 200 mg 17 entstehen nach dem für die Darstellung von 16Ca angegebenen Verfahren weiße Kristalle.

Ausbeute: quantitativ

Schmp. 132-134°C

Elementaranalyse: [C₁₇H₂₄N]ClO₄ (341,8)

Ber.: C 59,73 H 7,08 N 4,10 Cl 10,37

Gef.: C 59,94 H 7,14 N 4,05 Cl 10,46

IR (KBr): 2010 und 1645 cm⁻¹ (C=N⁺)

Umsetzung von 15 mit n-Butyllithium zum Gleichgewicht 18

Zu 30 ml einer 2 M Lösung von n-Butyllithium in Hexan (Fa.Fluka, Neu-Ulm) werden unter Rühren und Durchleiten von Stickstoff langsam 2,15 g (10 mmol) 15 in abs.Äther getropft. Nach 6 stdg. Rühren erfolgt Aufarbeitung in der für 16 beschriebenen Weise.

Ausbeute: 1,0 g (39 %)

Sdp.₁ 107-110°C (Luftbad)

Elementaranalyse: s.S. 48

IR-Spektrum: s.S. 49

¹H-NMR-Spektrum: s.S. 49

3-Benzylamino-cyclohexyl-n-butylketon-hydrogenoxalat (18Bb)

200 mg 18 in 10 ml Äthanol werden mit ätherischer Oxalsäure-Lösung angesäuert. Der Niederschlag wird aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: quantitativ

Schmp. 135-137°C (Lit.¹⁰) Schmp. 143-145°C)

Elementaranalyse: [C₁₈H₂₈NO]C₂HO₄ (363,4)

Ber.: C 66,09 H 8,04 N 3,85

Gef.: C 65,88 H 8,08 N 3,83

6-Benzyl-7-n-butyl-Δ⁶-dehydro-6-azoniabicyclo(3.2.1)-octan-perchlorat (18Ca)

Aus 50 mg 18 entstehen nach dem für die Darstellung von 16Ca angegebenen Verfahren weiße Kristalle.

Ausbeute: quantitativ

Schmp. 93-95°C (Äthanol)

Elementaranalyse: [C₁₈H₂₆N]ClO₄ (355,9)

Ber.: Cl 9,96

Gef.: Cl 9,91

IR (KBr): 2010 cm^{-1} und 1635 cm^{-1} ($\text{C}=\text{N}^+$)

Benzyläthyläther (19)

Zu einer Natriumalkoholat-Lösung aus 9,6 g Natrium (0,42 g-Atom) und 100 ml abs. Äthanol werden unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß 57,0 g (340 mmol) Benzylbromid getropft und 24 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung in 2 l Wasser gegossen. Die Ätherphase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und zweimal destilliert.

Ausbeute: 29,3 g (63 %) (Lit.¹⁰³) Ausbeute: 77 %
Sdp.₁₂ $70-71^\circ\text{C}$ (Lit.¹⁰³) Sdp.₁₈ 78°C

6-Benzyl-7-benzyliden-6-azabicyclo(3.2.1)octan (22C)

4,2 g (0,6 g-Atom) Lithiumdraht werden in kleine Stücke geschnitten und in einem 250 ml Dreihalskolben mit 30 ml abs. THF bedeckt. Nach dem Abkühlen auf -10°C wird unter Rühren und Durchleiten von Stickstoff eine Lösung von 11,3 g (83 mmol) Benzyläthyläther (19) in 20 ml abs.Äther so langsam zugetropft, daß die Temperatur nicht ansteigt. Die Reaktion springt nach ca. 25 min an, was sich durch eine intensive Färbung der Lösung bemerkbar macht. Nach

103) C.A.ROJAHN und J.SCHULTEN, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 59,
499 (1926)

beendeter Zugabe von 12 wird noch 1 h bei -10°C gerührt und anschließend die Lösung durch Glaswolle unter Stickstoff-Atmosphäre in einen 250 ml Dreihalskolben filtriert.

Zu der so bereiteten Lösung des Benzylolithiums (20) ^{53,54}) wird unter Rühren und Durchleiten von Stickstoff eine Lösung von 3,0 g (14 mmol) 15 in 10 ml abs. Äther zugetropft. Dann wird bei Raumtemperatur 1 h gerührt und anschließend 5 h unter Rückfluß erhitzt. Unter Eiskühlung wird mit 10 proz. Salzsäure zersetzt. Die organischen Lösungsmittel werden i.Vak. abdestilliert, die saure, wäßrige Lösung wird 3 mal mit Äther zur Entfernung der Neutralstoffe ausgeschüttelt. Nach Aufarbeitung dieser Ätherphase werden 2,5 g Dibenzyl (21) erhalten. Die verbleibende wäßrige Lösung wird alkalisiert und mit Äther erschöpfend extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird das erhaltene Rohprodukt i.Vak. destilliert. Es wird eine farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 1,9 g (47 %)

Sdp._{0,3} $185-195^{\circ}\text{C}$ (Luftbad)

Elementaranalyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}$ (289,4)

Ber.: C 87,15 H 8,01 N 4,84

Gef.: C 86,87 H 8,07 N 4,80

IR-Spektrum: s.S. 52

^1H -NMR-Spektrum: s.S. 52

6-Benzyl-7-benzyl- Δ^6 -dehydro-6-azoniabicyclo(3.2.1)-
octan-perchlorat (22Ca)

Aus 200 mg 22C entstehen nach dem für die Darstellung von 16Ca angegebenen Verfahren weiße Kristalle.

Ausbeute: quantitativ

Schmp. 185-186°C (Äthanol)

Elementaranalyse: $[C_{21}H_{24}N]ClO_4$ (389,9)

Ber.: C 64,69 H 6,20 N 3,59 Cl 9,10

Gef.: C 64,94 H 6,19 N 3,68 Cl 9,13

IR (KBr): 2010 cm^{-1} und 1635 cm^{-1} (C=N⁺)

Oxim-hydrochlorid des 3-Benzylamino-cyclohexylbenzyl-
keton (22Ba)

200 mg 22 werden nach dem für die Darstellung von 16Ba angegebenen Verfahren umgesetzt. Nach Umkristallisieren aus Wasser werden farblose Kristalle erhalten.

Ausbeute: quantitativ

Schmp. 105-107°C

Elementaranalyse: $[C_{21}H_{27}N_2O]Cl \cdot 1,5 H_2O$ (385,9)

Ber.: C 65,36 H 7,84 N 7,26 Cl 9,19

Gef.: C 65,52 H 7,80 N 7,32 Cl 9,11

3-Benzylamino-cyclohexylbenzylketon-hydrogenoxalat (22Bb)

200 mg 22 in 10 ml Äthanol werden mit ätherischer Oxal-säure-Lösung angesäuert. Der Niederschlag wird aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: quantitativ

Schmp. 115-118°C

Elementaranalyse: $[C_{21}H_{26}NO]C_2HO_4$ (397,5)

Ber.: C 69,50 H 6,85 N 3,52

Gef.: C 69,26 H 6,80 N 3,56

3-Benzylamino-cyclohexyl-tert.-butylketon (23B)

Zu 30 ml einer 2M Lösung von tert. Butyllithium in Pentan (Fa. Fluka, Neu-Ulm) werden unter Rühren und Durchleiten von Stickstoff langsam 2,15 g (10 mmol) 15 in abs. Äther getropft. Bei Raumtemperatur wird noch 3 h gerührt und 2 h unter Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgt in der für 16 beschriebenen Weise. Destillation konnte nicht durchgeführt werden (s.S. 54).

Ausbeute: quantitativ

IR-Spektrum: s.S. 55

¹H-NMR-Spektrum: s.S. 55

Oximhydrochlorid des 3-Benzylamino-cyclohexyl-tert.-
butylketon (23Ba)

200 mg 23B werden nach dem für die Darstellung von 16Ba angegebenen Verfahren umgesetzt. Der Niederschlag wird aus 60 proz. Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: quantitativ

Schmp. 200-202°C

Elementaranalyse: $[C_{18}H_{29}N_2O]Cl$ (324,9)

Ber.: C 66,54 H 9,00 N 8,62 Cl 10,92

Gef.: C 66,32 H 9,16 N 8,75 Cl 10,42

3-Benzylamino-cyclohexyl-tert.-butylketon-hydrogenoxalat
(23Bb)

200 mg 23B in 10 ml Äthanol werden mit ätherischer Oxal-säure-Lösung angesäuert. Der Niederschlag wird aus Iso-propanol umkristallisiert.

Ausbeute: quantitativ

Schmp. 158-160°C

Elementaranalyse: $[C_{18}H_{28}NO]C_2HO_4$ (363,4)

Ber.: C 66,09 H 8,04 N 3,85

Gef.: C 65,33 H 7,92 N 3,67

3-Benzylamino-cyclohexylphenylketon (24B)

Zu 20 ml einer 2M Lösung Phenyllithium in Benzol/Äther (70:30) (Fa. Fluka, Neu-Ulm) werden unter Rühren und Durchleiten von Stickstoff langsam 2,15 g (10 mmol) 15 in abs. Äther getropft. Nach 2 stdg. Rühren bei Raumtemperatur und 4 stdg. Erhitzen unter Rückfluß erfolgt Aufarbeitung in der für 16 beschriebenen Weise. Destillation ist nicht möglich (s.S. 54).

Ausbeute: quantitativ

IR-Spektrum: s.S. 57

Oximhydrochlorid des 3-Benzylamino-cyclohexylphenylketon (24Ba)

200 mg 24B werden nach dem für die Darstellung von 16Ba angegebenen Verfahren umgesetzt. Es entstehen farblose Kristalle.

Ausbeute: quantitativ

Schmp. 238-240°C (Isopropanol) (Lit.¹⁰) Schmp. 243-244°C)

Elementaranalyse: $[C_{20}H_{25}N_2O]Cl$ (344,9)

Ber.: C 69,65 H 7,31 N 8,12 Cl 10,28

Gef.: C 69,11 H 7,30 N 8,05 Cl 10,27

3-Benzylamino-cyclohexylphenylketon-hydrogenoxalat (24Bb)

200 mg 24B in 10 ml Äthanol werden mit ätherischer Oxalsäure-Lösung angesäuert. Der Niederschlag wird aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: quantitativ

Schmp. 104-106°C

Elementaranalyse: $[C_{20}H_{24}NO]C_2HO_4$ (383,4)

Ber.: C 68,91 H 6,57 N 3,65

Gef.: C 68,92 H 6,59 N 3,60

Umsetzung von 6-Methyl-6-azabicyclo(3.2.1)octan-7-on 14
mit Methyllithium zum Gleichgewicht 25

Zu 25 ml einer 1,6 M Lösung von Methyllithium in Äther werden unter Rühren langsam 1,4 g (10 mmol) 14 in 10 ml Äther getropft. Nach 6 stdg. Erhitzen unter Rückfluß erfolgt Aufarbeitung in der für 16 beschriebenen Weise.

Ausbeute: 1,0 g (73 %) (Lit.¹⁰) Ausbeute: 75 %

Sdp.₉ 60-64°C (Luftbad) (Lit.¹⁰) Sdp.₁₂ 64-68°C

Elementaranalyse: s.S. 61

IR-Spektrum: s.S. 59

¹H-NMR-Spektrum: s.S. 59

6-Methyl-7-methyl- Δ^6 -dehydro-6-azoniabicyclo(3.2.1)-
octan-perchlorat (25Ca)

Aus 200 mg 25 entstehen nach dem für die Darstellung von 16Ca angegebenen Verfahren weiße Kristalle.

Ausbeute: quantitativ

Schmp. 295°C (Zers.) (Äthanol/Essigester)

Elementaranalyse: $[C_9H_{16}N]ClO_4$ (237,7)

Ber.: C 45,48 H 6,79 N 5,90 Cl 14,92

Gef.: C 45,25 H 6,70 N 5,98 Cl 14,66

IR (KBr): 2010 cm^{-1} und 1635 cm^{-1} (C=N⁺)

7-Benzyliden-6-methyl-6-azabicyclo(3.2.1)octan (26C)

Zu der wie für 22C bereiteten Lösung des Benzyllithiums (20) wird unter Rühren und Durchleiten von Stickstoff eine Lösung von 1,4 g (10 mmol) 14 in 10 ml abs. Äther zuge-
tropft. Nach 5 stdg. Erhitzen unter Rückfluß erfolgt Auf-
arbeitung in der für 22C beschriebenen Weise.

Ausbeute: 720 mg (34 %)

Sdp._{0,2} 110-112°C (Luftbad)

¹H-NMR-Spektrum: s. S. 62

7-Benzyl-6-methyl- Δ^6 -dehydro-6-azoniabicyclo(3.2.1)octan-
perchlorat (^{26}Ca)

Aus 200 mg ^{26}C entstehen nach dem für die Darstellung von
 ^{16}Ca angegebenen Verfahren farblose Kristalle.

Ausbeute: quantitativ

Schmp. $129-131^\circ\text{C}$ (Äthanol/Essigester)

Elementaranalyse: $[\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}]\text{ClO}_4$ (313,8)

Ber.: C 57,41 H 6,42 N 4,46 Cl 11,30

Gef.: C 57,55 H 6,51 N 4,53 Cl 11,25

IR (KBr): s.S.62

5-Aminocyclohexandicarbonsäure-(1,3) (28)

10 g (47 mmol) 5-Nitroisophthalsäure (27) werden mit 1 g
Ru/C als Katalysator in 500 ml Äthanol/Wasser (1:1) bei
 100°C und 175 at 8 h hydriert. Das erhaltene Produkt wird
aus Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 9,1 g (95 %)

Schmp. $272-275^\circ\text{C}$

Elementaranalyse: $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}_4 \cdot 1 \text{H}_2\text{O}$ (205,2)

Ber.: C 46,82 H 7,37 N 6,83

Gef.: C 46,45 H 7,47 N 6,75

5-Amino-cyclohexandicarbonsäurediäthylester-(1,3) (29)

250 ml 96 proz. Äthanol wird vorsichtig unter Eiskühlung mit 20 ml konz. H_2SO_4 und anschließend mit 3 ml Oleum (65 % SO_3) versetzt. In diese Mischung werden portionsweise 10,2 g (54 mmol) Aminosäure 28 eingetragen und 4 Tage unter Rückfluß erhitzt. Unter Eiskühlung wird mit 10 proz. NaOH neutralisiert; nach Alkalisieren mit $NaHCO_3$ wird mit Äther erschöpfend extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet und i.Vak.abdestilliert. Ausbeute: 8,5 g (65 %)

Sdp._{0,7} 125-127°C

¹H-NMR-Spektrum: s.S. 70

Hydrochlorid von 29

Die ätherische Lösung von 29 wird mit gesättigter, ätherischer Chlorwasserstoff-Lösung angesäuert und der gebildete Niederschlag aus Benzol umkristallisiert.

Schmp. 163-165°C

Elementaranalyse: $[C_{12}H_{22}NO_4]Cl$ (279,7)

Ber.: C 51,52 H 7,93 N 5,01 Cl 12,68

Gef.: C 51,42 H 7,94 N 4,99 Cl 12,77

Hydrierung von 27 mit Ru/C: 6-Äthyl-7-oxo-6-azabicyclo-(3.2.1)octan-3-carbonsäureäthylester (30); 5-Diäthyl-amino-cyclohexandicarbonsäurediäthylester-(1,3) (31) und 6-Äthyl-7-oxo-6-azabicyclo(3.2.1)octan-3-carbonsäure (32)

10 g (47 mmol) 27 werden mit 1 g Ru/C als Katalysator in 500 ml Äthanol bei 150°C und 110 at 43 h hydriert. Das erhaltene Rohprodukt wird mit Äther erschöpfend extrahiert und die vereinigten Ätherextrakte über Na₂SO₄ getrocknet. Ausbeute: 6,5 g (Rohprodukt)

a) DC:

DC-Fertigplatte Kieselgel 60 F 254 "Merck"

Fließmittel: Äthanol 9 Teile

Essigester 1 Teil

Detektion: UV

I: R_F = 0,57

II: R_F = 0,14

b) Präparative Säulenchromatographie von 6,5 g Rohprodukt:

Säule: Kieselgel 60 "Merck"; Höhe: 66 cm

Durchmesser: 4,5 cm

Fließmittel: wie oben

Tropfgeschwindigkeit: 35-40/min

Verbindung I ist nach ca. 12 h, Verbindung II nach ca. 25 h eluiert.

c) Untersuchung der Einzelfractionen:

I: 6-Äthyl-7-oxo-6-azabicyclo(3.2.1)octan-3-carbonsäure-
äthylester (30)

Ausbeute: 2,1 g (20 %)

Sdp._{0,15} 120-125°C

Elementaranalyse: C₁₂H₁₉NO₃ (225,3)

Ber.: C 63,98 H 8,50 N 6,22

Gef.: C 64,22 H 8,58 N 6,16

IR-Spektrum: s.S. 73

¹H-NMR-Spektrum: s.S. 73

II: 5-Diäthylamino-cyclohexandicarbonsäurediäthylester-
(1,3) (31)

Ausbeute: 4,2 g (30 %)

Sdp._{0,4} 175-180°C

Elementaranalyse: C₁₆H₂₉NO₄ (299,4)

Ber.: C 64,18 H 9,76 N 4,68

Gef.: C 64,44 H 9,74 N 4,56

IR-Spektrum (Film): 1718 cm⁻¹ (Ester -C=O)

¹H-NMR-Spektrum: s.S. 75

Die nach dem Ausäthern verbliebene wäßrige Phase wird i.Vak. eingedampft und das Rohprodukt mittels Säulenchromatographie getrennt.

a) DC:

DC-Fertigplatte Kieselgel 60 F 254 "Merck"

Fließmittel: Äthanol 95 Teile / Eisessig 5 Teile

Detektion: UV

III: $R_F = 0,57$

b) Präparative Säulenchromatographie von 2,1 g Rohprodukt:

Säule: Kieselgel 60 "Merck"; Höhe: 27 cm

Durchmesser: 1,7 cm

Fließmittel: wie oben

Tropfgeschwindigkeit: 35-40/min

Substanz 32 ist nach ca.2 h eluiert.

III: 6-Äthyl-7-oxo-6-azabicyclo(3.2.1)octan-3-carbonsäure

(32)

Ausbeute: 1,4 g (15 %)

Schmp. 128-130°C (Toluol)

Elementaranalyse: $C_{10}H_{15}NO_3$ (197,2)

Ber.: C 60,90 H 7,66 N 7,10

Gef.: C 60,97 H 7,69 N 7,03

IR-Spektrum: s.S. 76

1H -NMR-Spektrum: s.S. 76

6-Benzyl-6-azabicyclo(3.2.1)octan-3-on (33)

Unter Eiskühlung werden 61,7 g (238 mmol) 43 in 450 ml THF zu einer Suspension von 43,5 g (1,15 mol) $LiAlH_4$ in 150 ml THF getropft. Nach 1 h Rühren wird 12 h unter Rückfluß

erhitzt und anschließend unter Eiskühlung mit 10 proz. NaOH hydrolysiert. Der Niederschlag wird noch 2 mal mit THF extrahiert und die vereinigten Extrakte über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels verbleibt ein dickflüssiges Öl (ca. 54 g). Unter Kühlen werden 80 ml 25 proz. H_2SO_4 zugegeben und 2 h gerührt. Nach dem Filtrieren durch Glaswolle wird unter Kühlung mit 10 proz. NaOH alkalisiert und mit Äther erschöpfend extrahiert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels verbleiben ca. 44 g eines viskosen Öls. Das erhaltene Rohprodukt wird in 50 ml warmen Benzol gelöst und über eine Säule mit neutralem Al_2O_3 gereinigt (Al_2O_3 90 "Merck", Aktivitätsstufe I; Säulenhöhe: 20 cm, Durchmesser: 3,3 cm).

Fließmittel: Benzol

Es werden noch ca. 300 ml Benzol auf die Säule gegeben und das Lösungsmittel abdestilliert.

Ausbeute: 24,5 g (48 %) (Lit.⁶⁹) Ausbeute: 52 %)

Schmp. 80-82°C (Petroläther/Äther) (Lit.⁶⁹) Schmp. 81-82°C)

Elementaranalyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N O}$ (215,3)

Ber.: C 78,10 H 7,96 N 6,51

Gef.: C 77,83 H 8,04 N 6,62

IR-Spektrum (Film): 1710 cm^{-1} (C=O)

¹H-NMR-Spektrum: s.S. 86

Hydrochlorid von 33

Die ätherische Lösung von 33 wird mit gesättigter, ätherischer Chlorwasserstoff-Lösung angesäuert und der gebildete Niederschlag aus Äther/Äthanol umkristallisiert.

Schmp. 131-133°C

Elementaranalyse: $[C_{14}H_{18}NO]Cl$ (251,7)

Ber.: C 66,80 H 7,21 N 5,57 Cl 14,09

Gef.: C 66,86 H 7,38 N 5,47 Cl 14,00

IR (KBr): 1715 cm^{-1} (C=O)

1,4-Dihydro-3,5-dimethoxybenzoesäureamid (36)

Zu 500 ml flüssigem Ammoniak wird eine Suspension von 17 g (80 mmol) 3,4,5-Trimethoxybenzoesäureamid (35) in 200 ml Methanol getropft. Die Mischung wird mit Aceton/ CO_2 gekühlt und unter Rühren portionsweise mit 9,8 g (0,43 g-Atom) Natrium versetzt. Die Reaktion ist beendet, wenn die auftretende blaue Färbung verschwunden ist. Man gibt 45 g (850 mmol) Ammoniumchlorid dazu und läßt den Ammoniak bei Raumtemperatur verdunsten. Nach Zugabe von 500 ml Wasser wird mit Chloroform erschöpfend extrahiert und nach dem Trocknen über Na_2SO_4 das Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert.

Ausbeute: 9,0 g (61 %) (Lit.⁶³) Ausbeute: 73 %

Schmp. 152-154°C (Benzol/ $CHCl_3$) (Lit.⁶³) Schmp. 150-152°C

Elementaranalyse: $C_9H_{13}NO_3$ (183,2)

Ber.: C 59,00 H 7,15 N 7,64

Gef.: C 59,13 H 7,18 N 7,60

3,5-Dioxocyclohexancarbonsäureamid (37)

8,0 g (44 mmol) 36 werden mit 50 ml 3 proz. Salzsäure versetzt und 10 min im Wasserbad erhitzt. Die klare Lösung wird i.Vak. zur Trockne eingedampft.

Ausbeute: quantitativ (Lit.⁶³) Ausbeute: 100 %

Schmp. 206-208°C (Wasser) (Lit.⁶³) Schmp. 200-205°C)

3-Äthoxy-5-oxo-3-cyclohexencarbonsäureamid (38)

10 g (64 mmol) 37 werden mit 100 ml Äthanol versetzt und 10 min unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wird i.Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 6,0 g (51 %) (Lit.⁶³) Ausbeute: 56 %

Schmp. 198-200°C (Lit.⁶³) Schmp. 200-203°C)

3,5-Dimethoxy-1,4-dihydro-benzoesäure (40)

In der für die Darstellung von 36 angegebenen Weise werden 21,2 g (100 mmol) 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure (39) in 700 ml flüssigem Ammoniak mit 11,5 g (0,5 g-Atom) Natrium reduziert. Nach Zugabe von 53 g (1,0 mol) NH_4Cl läßt man den Ammoniak verdampfen und gibt anschließend 300 ml Wasser hinzu. Nach jeder portionsweisen Zugabe von 10 proz. Salzsäure wird sofort mit Methylenchlorid extrahiert, bis die wäßrige Phase schwach sauer reagiert. Die Methylenchloridauszüge werden mehrmals mit Wasser gewaschen und dann über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand aus n-Hexan/Äther umkristallisiert.

Ausbeute: 12 g (65 %) (Lit.⁶³) Ausbeute: 87 %
Schmp. 107-109°C (Lit.⁶³) Schmp. 105°C

N-Benzyl-3,5-dimethoxy-1,4-dihydrobenzoesäureamid (41)

Zu einer Lösung von 15 g (81 mmol) 40 in 300 ml Methylenchlorid werden 20,5 g (100 mmol) N,N-Dicyclohexylcarbodiimid in 50 ml Methylenchlorid getropft und 5 min gerührt. Anschließend werden langsam 8,7 g (81 mmol) Benzylamin in 50 ml Methylenchlorid zugegeben; die Mischung wird 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Von dem angefallenen Niederschlag wird abfiltriert, der Niederschlag mit 30 ml Methylenchlorid gewaschen. Die vereinigten Extrakte werden

nacheinander mit 3 proz. Salzsäure, mit 5 proz. NaHCO_3 -Lösung und 2 mal mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wird das Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert und der Rückstand aus Petroläther/Methylenchlorid umkristallisiert.

Ausbeute: 17 g (77 %) (Lit.⁶⁷⁾ Ausbeute: 68 %
Schmp. 127-130°C (Lit.⁶⁷⁾ Schmp. 128-132°C

N-Benzyl-3,5-dioxo-cyclohexancarbonsäureamid (42)

a) 17 g (62 mmol) 41 werden in 150 ml warmem THF gelöst, mit 100 ml 5 proz. Salzsäure versetzt und 10 min auf dem Wasserbad bei 50-60°C erwärmt. Es wird i.Vak. eingedampft, bis der größte Teil ausgefallen ist, mit 300 ml Wasser versetzt und abfiltriert. Der Niederschlag wird noch 2 mal mit Wasser gewaschen, anschließend über P_2O_5 bei 120°C getrocknet und aus Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 12,9 g (85 %) (Lit.⁶⁷⁾ Ausbeute: 84 %
Schmp. 183-186°C (Lit.⁶⁷⁾ Schmp. 183-185°C

b) 72,8 g (720 mmol) 4-Methylmorpholin werden in 150 ml THF gelöst und auf -15°C gekühlt. Man gibt 98,3 g (720 mmol) Chlorameisensäureisobutylester in 100 ml THF tropfenweise zu und rührt 15 min, gibt dann 47 g (300 mmol) 46 in 300 ml THF ebenfalls tropfenweise hinzu und rührt wiederum

15 min. Schließlich werden 38,6 g (360 mmol) Benzylamin in 50 ml THF zugefügt und noch einmal 15 min gerührt.

Es wird filtriert und das Filtrat i.Vak. stark eingeeengt. Der Rückstand wird in Methylenchlorid aufgenommen, mit 150 ml 5 proz. H_2SO_4 gewaschen und das Lösungsmittel ungetrocknet i.Vak. abdestilliert. Eine Mischung von 500 ml 2,5 proz. NaOH und 50 ml Methanol wird hinzugegeben und die Suspension 40 min bei 50-60°C gerührt. Es wird 2 mal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, die wäßrige Phase mit konz. H_2SO_4 angesäuert und über Nacht im Kühlschrank stehengelassen, wobei 42 auskristallisiert.

Ausbeute: 45 g (61 %)

Schmp. 182-185°C

Die unter a) und b) dargestellten Substanzen sind identisch.

N-Benzyl-3-methoxy-5-oxo-3-cyclohexencarbonsäureamid (42)

13 g (53 mmol) 42 werden in 200 ml warmem Methanol aufgenommen, mit 0,3 g p-Toluolsulfonsäure versetzt und 1 Tag stehengelassen. Nach Zugabe von 4 Tropfen Pyridin wird i.Vak. zur Trockne eingedampft, der Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 11,3 g (83 %) (Lit.⁶⁷) Ausbeute: 73 %

Schmp. 159-162°C (Lit.⁶⁷) Schmp. 162-164°C

3,5-Dioxo-cyclohexancarbonsäure (46)

100 g (650 mmol) 3,5-Dihydroxybenzoesäure (45) werden nach ⁷⁰⁾ mit 10 g Rh/Al₂O₃ als Katalysator in 500 ml 10 proz. NaOH bei 50°C und 10 at 24 h hydriert. Vom Katalysator wird abfiltriert, erneut 10 g Rh/Al₂O₃ zugegeben und bei den gleichen Bedingungen nochmals 48 h hydriert. Nach dem Ansäuern mit konz. Salzsäure kristallisiert die Carbonsäure aus.

Ausbeute: 76 g (75 %)

Schmp. 178-180°C (Lit.⁶⁵⁾ Schmp. 178-180°C)

Elementaranalyse: C₇H₈O₄ (156,1)

Ber.: C 53,86 H 5,17

Gef.: C 53,90 H 5,19

IR (KBr): 1690 cm⁻¹ (COOH); 1570 cm⁻¹ (1,3-Diketon)

6-Benzyl-6-azabicyclo(3.2.1)octan-3-ol (47)

a) Zu einer Suspension von 570 mg (15 mmol) LiAlH₄ in 150 ml abs. Äther wird eine Lösung von 4,3 g (20 mmol) 33 getropft und 5 h unter Rückfluß erhitzt. Zur Hydrolyse werden nacheinander 0,6 g Wasser, 1,2 g 10 proz. NaOH und 2,4 g Wasser zugegeben. Es wird vom Niederschlag abfiltriert und der Niederschlag noch 2 mal mit Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert.

Ausbeute: 3,1 g (72 %)

Sdp._{0,5} 162-165°C (Luftbad)

Elementaranalyse: C₁₄H₁₉NO (217,3)

Ber.: C 77,38 H 8,81 N 6,45

Gef.: C 77,11 H 8,91 N 6,72

IR (Film): 3340 cm⁻¹ (OH)

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7,3 (s) (CH₂-C₆H₅)

δ = 4,2 (m) (CH-OH)

δ = 3,8 (s) (CH₂-C₆H₅)

b) 1,1 g (5 mmol) 33 werden in 60 ml abs. Äthanol gelöst und in der Siedehitze mit 5 g Natrium versetzt. Nach dem Erkalten wird mit 200 ml Wasser versetzt und mit Äther extrahiert. Die Ätherextrakte werden über Na₂SO₄ getrocknet und i.Vak. abdestilliert.

Ausbeute: 800 mg (74 %)

Die spektroskopischen Daten sind identisch mit der unter

a) beschriebenen Verbindung.

6-Benzyl-6-azabicyclo(3.2.1)octan-3-on-oxim (49)

400 mg (1,9 mmol) 33 in 10 ml Äthanol werden mit einer konzentrierten, wäßrigen Hydroxylaminhydrochlorid-Lösung im Überschuß 6 Tage lang unter Rückfluß erhitzt. Da der Versuch der Salzbildung mißlang, wurde die wäßrige Lösung alkalisiert und mit Chloroform extrahiert. Destillation

des Rohprodukts ergab eine farblose Flüssigkeit.

Ausbeute: 280 mg (65 %)

Sdp._{0,9} 168-170°C (Luftbad)

Elementaranalyse: C₁₄H₁₈N₂O (230,3)

Ber.: C 73,01 H 7,88 N 12,16

Gef.: C 73,19 H 7,68 N 12,03

6-Benzyl-3-methyl-6-azabicyclo(3.2.1)octan-3-ol (55)

1,3 g (0,2 g-Atom) Lithiumdraht werden in kleine Stücke geschnitten und in einem 100 ml Dreihalskolben mit 25 ml abs. Äther bedeckt. Unter Durchleiten von Stickstoff werden 13 g (92 mmol) Methyljodid in der Weise zugetropft, daß die Reaktionsmischung schwach unter Rückfluß siedet. Zu diesem Methyllithium-Reagenz wird unter Rühren eine Lösung von 2,15 g (10 mmol) 33 in 10 ml abs. Äther zuge-
tropft. Der Äther wird abdestilliert und portionsweise durch Ligroin ersetzt. Dann wird 15 h unter Rückfluß er-
hitzt, nach dem Abkühlen portionsweise Eiswasser zugegeben und mit Chloroform erschöpfend extrahiert. Nach der an-
schließenden Destillation wird eine farblose Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 1,6 g (69 %)

Sdp._{0,2} 82-85°C (Luftbad)

Elementaranalyse: C₁₅H₂₁NO (231,3)

Ber.: C 77,89 H 9,15 N 6,05

Gef.: C 78,13 H 9,19 N 6,20

¹H-NMR-Spektrum: s.S. 103

6-Benzyl-3-hydroxy-6-azabicyclo(3.2.1)octan-3-essigsäure-
äthylester (56)

Zu einer Lösung von 2,71 g (17 mmol) Hexamethyldisilazan in 100 ml abs. Äther werden unter Rühren und Durchleiten von Stickstoff langsam 10,6 ml einer 2 M Lösung von sek. Butyllithium in Hexan (Fa.Fluka, Neu-Ulm) getropft. Die Mischung wird 1/2 h unter Rückfluß erhitzt und dann zur Trockne eingedampft.

Das erhaltene Hexamethyldisilazyllithium wird in ca. 300 ml abs. THF aufgenommen und unter Rühren und Durchleiten von Stickstoff auf -70°C gekühlt. Zu dieser Lösung werden 1,6 ml (16,5 mmol) Essigsäureäthylester gegeben und 15 min lang gerührt. 2,9 g (13,5 mmol) 33 in 45 ml abs. Äther werden langsam zugetropft und ca. 2 h gerührt. Das Gemisch wird bis zum Erreichen der Raumtemperatur stehengelassen und dann mit Äther extrahiert. Die Ätherfraktion wird 2 mal mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und i.Vak. abdestilliert.

Ausbeute: 3,0 g (Rohprodukt)

a) DC:

DC-Fertigplatte Kieselgel 60 F 254 "Merck"

Fließmittel: Äthanol

Detektion: UV

I: $R_F = 0,36$

II: $R_F = 0,15$

b) Präparative Säulenchromatographie von 3,0 g Rohprodukt:

Säule: Kieselgel 60 "Merck"; Höhe: 25 cm

Durchmesser: 4,3 cm

Fließmittel: wie oben

Tropfgeschwindigkeit: 35-40/min

I: Ausgangsverbindung 33

II: 6-Benzyl-3-hydroxy-6-azabicyclo(3.2.1)octan-3-
essigsäureäthylester (56)

Ausbeute an 56: 400 mg (10 %)

Sdp._{0,9} 143-145°C

IR (Film): 3280 cm⁻¹ (OH); 1730 cm⁻¹ (Ester-C=O)

¹H-NMR (CDCl₃): Abb.27, S. 107

Hydrobromid von 56

200 mg 56 in 10 ml Äthanol werden mit azeotroper Bromwasserstoff-Lösung angesäuert, die Lösung i.Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert.

Schmp. 152-155°C

Elementaranalyse: $[C_{18}H_{26}NO_3]Br$ (384,3)

Ber.: C 56,25 H 6,82 N 3,64 Br 20,79

Gef.: C 56,50 H 6,71 N 3,75 Br 20,97

6-Benzyl-3-[2-(4',4'-dimethyl-oxazoliny1-2')-methyl]-6-azabicyclo(3.2.1)octan-3-ol (57)

7 ml einer 1,5 M Lösung von n-Butyllithium in Hexan (Fa.Fluka, Neu-Ulm) werden in einem 250 ml Dreihalskolben mit 40 ml abs THF versetzt und die Mischung auf $-78^{\circ}C$ gekühlt. Anschließend werden 1,13 g (10 mmol) 2,4,4-Tri-methyl-2-oxazolin in 10 ml THF zugetropft und 1 h gerührt. 2,15 g (10 mmol) 33 in 10 ml THF werden zugetropft. Es wird 1/2 h bei $-78^{\circ}C$ und anschließend 1/2 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach 6 stdg. Erhitzen unter Rückfluß werden 80 ml Wasser zugegeben, das THF in Vak. abdestilliert und die wäßrige Lösung mit Äther extrahiert.

Ausbeute: 3,0 g (Rohprodukt)

Präparative DC:

PSC-Fertigplatten Kieselgel 60 F 254 "Merck"

Fließmittel: Äthanol

Detektion: UV

I: $R_F = 0,12$

Ausbeute: 980 mg (30 %)

Schmp. $123-125^{\circ}C$ (Pentan)

Elementaranalyse: $C_{20}H_{28}N_2O_2$ (328,4)

Ber.: C 73,14 H 8,59 N 8,53

Gef.: C 72,44 H 8,64 N 8,60

IR (KBr): s.S. 111

1H -NMR-Spektrum: s.S. 111

6-Benzyl-3-hydroxy-6-azabicyclo(3.2.1)octan-3-
essigsäuremethylester (58)

a) 1,8 g (5,5 mmol) 57 werden mit 50 ml einer 20 proz. methanolischen H_2SO_4 5 h unter Rückfluß erhitzt. Das Methanol wird i.Vak. abdestilliert und die wäßrige Phase unter Eiskühlung alkalisiert und mit Äther erschöpfend extrahiert.

Ausbeute: 1,2 g (75 %) Rohprodukt

DC:

DC-Fertigplatte Kieselgel 60 F 254 "Merck"

Fließmittel: Äthanol

Detektion: UV

I: $R_F = 0,36$

II: $R_F = 0,15$

Präparative Säulenchromatographie von 1,2 g Rohprodukt:

Säule: Kieselgel 60 "Merck"; Höhe: 30 cm

Durchmesser: 4,3 cm

Fließmittel: wie oben

Tropfgeschwindigkeit: 35-40/min

I: Ausgangsverbindung 33

II: 6-Benzyl-3-hydroxy-6-azabicyclo(3.2.1)octan-3-essigsäuremethylester (58)

Ausbeute (an 58): 900 mg (56 %)

Sdp._{0,5} 137-139°C

IR (Film): 3270 cm⁻¹ (OH); 1730 cm⁻¹ (Ester -C=O)

¹H-NMR-Spektrum: s.S. 115

b) 140 mg (0,02 g-Atom) Lithiumdraht werden in kleine Stücke geschnitten und in einem 250 ml Dreihalskolben mit 150 ml abs THF bedeckt. Eine Lösung von 2,56 g (20 mmol) Naphthalin in 30 ml THF werden schnell zugetropft und 2 h kräftig gerührt. Es wird auf -15°C gekühlt und eine Mischung von 600 mg (10 mmol) Essigsäure in 20 ml abs. THF sehr langsam zugetropft, 1/2 h bei Raumtemperatur und dann 2 h bei 50-60°C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur gibt man 2,15 g (10 mmol) 33 in 20 ml abs THF dazu und erhitzt 2 h unter Rückfluß. Unter Eiskühlung wird gerade soviel Wasser zugegeben, bis sich 2 Phasen gebildet haben. Die wäßrige Phase wird i.Vak. zur Trockne eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt wird in 50 ml Methanol gelöst, mit 1 ml konz. H₂SO₄ versetzt und 5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Alkalisieren wird mit Äther erschöpfend extrahiert.

Ausbeute: 1,2 g (40 %)

Sdp., IR- und ¹H-NMR-Daten sind identisch mit den unter

a) angegebenen Daten.

Hydrobromid von 58

200 mg 58 in 10 ml Isopropanol werden mit azeotroper Bromwasserstoff-Lösung angesäuert, die Lösung i.Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert.

Schmp. 213-215°C

Misch-Schmp. der von 58 a) und b) dargestellten Hydrobromide: 214-215°C

Elementaranalyse: $[C_{17}H_{24}NO_3]Br$ (370,3)

Ber.: C 55,14 H 6,53 N 3,78 Br 21,58

Gef.: C 55,30 H 6,61 N 3,84 Br 21,35

IR (KBr): 3320 cm^{-1} (OH); 1725 cm^{-1} (Ester $-C=O$)

6-Benzyl-6-azabicyclo(3.2.1)octan- $\Delta^{3,\alpha}$ -essigsäuremethylester (60) und 6-Benzyl-6-azabicyclo(3.2.1)oct-3-en-3-essigsäuremethylester (61), bzw. 6-Benzyl-6-azabicyclo(3.2.1)oct-2-en-3-essigsäuremethylester (62)

3,5 g (12 mmol) 58 werden unter Eiskühlung vorsichtig mit 20 ml $POCl_3$ versetzt und anschließend 4 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird überschüssiges $POCl_3$ i.Vak. abdestilliert und der Rückstand vorsichtig unter Eiskühlung mit Wasser versetzt, anschließend alkalisiert und mit Äther erschöpfend extrahiert.

Ausbeute: 2,4 g (Rohprodukt)

a) DC:

DC-Fertigplatte Kieselgel 60 F 254 "Merck"

Fließmittel: Äthanol 80/Benzol 20 Teile

Detektion: UV

I: $R_F = 0,44$

II: $R_F = 0,36$

III: $R_F = 0,28$

IV: $R_F = 0,20$

b)

Präparative Säulenchromatographie von 800 mg Rohprodukt:

Säule: Kieselgel 60 "Merck"; Höhe: 40 cm

Durchmesser: 3,3 cm

Fließmittel: wie oben

Tropfgeschwindigkeit: 35-40/min

II: 6-Benzyl-6-azabicyclo(3.2.1)octan- $\Delta^{3,\alpha}$ -essigsäure-
methylester (60)

Ausbeute: 325 mg (30 %)

Sdp._{0,8} 163-165°C (Luftbad)

IR-Spektrum: s.S. 121

¹H-NMR-Spektrum: s.S. 121

Elementaranalyse: $C_{17}H_{21}NO_2$ (271,3)

Ber.: C 75,25 H 7,80 N 5,16

Gef.: C 74,99 H 7,84 N 5,23

III: 6-Benzyl-6-azabicyclo(3.2.1)oct-3-en-3-essigsäure-
methylester (61), bzw. 6-Benzyl-6-azabicyclo(3.2.1)-
oct-2-en-3-essigsäuremethylester (62)

Ausbeute: 160 mg (15 %)

Sdp.₁ 190-192°C (Luftbad)

IR-Spektrum: s.S. 123

¹H-NMR-Spektrum: s.S. 123

Elementaranalyse: $C_{17}H_{21}NO_2$ (271,3)

Ber.: C 75,25 H 7,80 N 5,16

Gef.: C 74,44 H 7,21 N 5,13

Analytisches Gaschromatogramm:

Säulenlänge: 180 cm

Säulendurchmesser: 3/16 Zoll

Trägermaterial: HP Chromosorb W 80/100

Stationäre Phase: 10 % Silicon OV 1

Trägergas: Stickstoff reinst

Temperaturen: Einspritzblock 250°C

Kolonnenraum 240°C

Detektorraum 300°C

Detektor: FID

Retentionszeiten:

- a) für 60: 6,4 min mit Schulter bei 5,2 min
b) für 61/62: 5,2 min mit Schulter bei 6,4 min

6-Azabicyclo(3.2.1)octan-3-essigsäuremethylester (63)

a) 540 mg (2 mmol) 60 werden mit Pd/C als Katalysator in 50 ml Äthanol bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach ca. 3 h ist die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Es wird vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert.

Ausbeute: quantitativ

Sdp.₁ 85-87°C (Luftbad)

Elementaranalyse: C₁₀H₁₇NO₂ (183,2)

Ber.: C 65,54 H 9,35 N 7,64

Gef.: C 65,74 H 9,44 N 7,56

IR-Spektrum (Film): 3350 cm⁻¹ (NH); 1730 cm⁻¹ (Ester -C=O)

¹H-NMR-Spektrum: s.S. 127

DC:

DC-Fertigplatte Kieselgel 60 F 254 "Merck"

Fließmittel: Äthanol

Detektion: UV

I: R_F = 0,15

II: R_F = 0,05

Eine Trennung dieser Isomere wurde nicht versucht.

Analytisches Gaschromatogramm:

Säulenlänge: 180 cm

Säulendurchmesser: 3/16 Zoll

Trägermaterial: HP Chromosorb W 80/100

Stationäre Phase: 10 % Silicon OV1

Trägergas: Stickstoff reinst

Temperaturen: Einspritzblock 250°C

Kolonnenraum 200°C

Detektorraum 300°C

Detektor: FID

Retentionszeit: 2,8 min

b) Nach dem unter a) angegebenen Verfahren werden ebenfalls 540 mg 61/62 hydriert. Das erhaltene Produkt ist in allen physikalischen Daten mit der unter a) erhaltenen Verbindung 63 identisch.

6-Azabicyclo(3.2.1)octan-3-Äthanol (64)

360 mg (2 mmol) 63 werden in 10 ml abs. Äther gelöst und zu einer Suspension von 300 mg LiAlH_4 in 50 ml abs. Äther getropft. Es wird 4 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 1/2 h unter Rückfluß erhitzt. Mit 10 proz. NaOH wird hydrolysiert, vom Niederschlag abfiltriert und der Niederschlag noch 2 mal mit Äther gewaschen. Der Äther wird über Na_2SO_4 getrocknet und i.Vak. abdestilliert.

Ausbeute: 220 mg (70 %)

Sdp.₁ 97-100°C (Luftbad)

Elementaranalyse: C₉H₁₇NO (155,2)

Ber.: C 69,63 H 11,04 N 9,02

Gef.: C 69,34 H 10,93 N 9,16

IR-Spektrum: s.S. 129

¹H-NMR-Spektrum: s.S. 129

Lebenslauf

Am 13. Januar 1947 wurde ich als fünftes Kind der Eheleute Ernst-Herbert und Annemarie Möller in Walsrode geboren.

In Burg/Dithmarschen besuchte ich ab April 1953 die Grundschule und wechselte im April 1957 zum Gymnasium nach Meldorf, wo ich im Februar 1966 die Reifeprüfung ablegte.

Von April 1966 bis April 1968 war ich als Apothekerpraktikant in der Zingel-Apotheke in Meldorf tätig.

Im Sommersemester 1969 begann ich das Pharmaziestudium an der Theologischen Hochschule in Passau, wechselte zum Sommersemester 1970 nach Freiburg, wo ich im März 1972 das Staatsexamen ablegte.

Im April 1972 begann ich unter Anleitung von Herrn Professor Dr. Woldemar Schneider am Pharmazeutischen Institut der Universität Freiburg i. B. mit der vorliegenden Dissertation. Seit Juli 1975 bin ich am oben genannten Institut als wissenschaftlicher Angestellter tätig.

Am 12. September 1975 heiratete ich Sabine Würfel.

